

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA CAROLINA DE MIRANDA

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DA MONITORIZAÇÃO DA PERFUSÃO PERIFÉRICA  
NA INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À SEPSE

CURITIBA

2020

ANA CAROLINA DE MIRANDA

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DA MONITORIZAÇÃO DA PERFUSÃO PERIFÉRICA  
NA INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À SEPSE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna, Curso de Pós-graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento.

Coorientador: Prof. Dr. Igor Alexandre Cortês de Menezes.

CURITIBA

2020

M672 Miranda, Ana Carolina de

Avaliação prognóstica da monitorização da perfusão periférica na injúria renal aguda associada à sepse [recurso eletrônico] / Ana Carolina de Miranda. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Mazza do Nascimento

Coorientador: Prof. Dr. Igor Alexandre Cortês de Menezes

1. Lesão renal aguda. 2. Sepse. 3. Oximetria.

I. Nascimento, Marcelo Mazza do. II. Menezes, Igor Alexandre Cortês de. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.  
IV. Título.

NLM: WJ 342



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA CAROLINA DE MIRANDA** intitulada: **AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DA MONITORIZAÇÃO DA PERFUSÃO PERIFÉRICA NA INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À SEPSIS**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 23 de Setembro de 2020.

Assinatura Eletrônica

23/09/2020 11:14:19.0

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

02/10/2020 12:46:39.0

MURILLO SANTUCCI CÉSAR DE ASSUNÇÃO

Avaliador Externo (FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN)

Assinatura Eletrônica

23/09/2020 10:23:03.0

ROGÉRIO ANDRADE MULINARI

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR.)



Dedico essa dissertação a minha  
família que sempre apoiou meus estudos e  
crescimento como profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu marido e filha, que amo de forma incondicional, pelo apoio, compreensão e suporte; e por tornarem meus dias mais leves e especiais.

Aos meus pais, por terem me dado a oportunidade de ser médica, por me apoiarem sempre nos estudos e por me estimularem a sempre correr atrás dos meus sonhos.

A minha irmã, pelo apoio, atenção e carinho.

Ao meu coorientador, Dr. Igor Alexandre Cortês Menezes, amigo e grande incentivador na realização desse trabalho. Inspira-me seu jeito entusiasmado para realização de pesquisas e aquisição constante de aprendizados.

Ao meu orientador, Dr. Marcelo Mazza do Nascimento, que esteve ao meu lado desde a residência de Nefrologia me dando apoio e ajudando em meu crescimento profissional. Obrigada pela sua dedicação, paciência e conhecimentos.

Ao Dr Hipólito Carraro Junior, Dr Alain Márcio Luy e equipe da Unidade Intensiva pelo suporte, compreensão e pelas discussões a respeito do conteúdo do trabalho e aplicações clínicas.

Aos pacientes e familiares responsáveis pela participação na pesquisa e pela confiança em meu trabalho.

## RESUMO

Os distúrbios microcirculatorios estão implicados na origem e progressão das disfunções orgânicas secundárias a sepse. Entre os órgãos mais afetados, encontram-se os rins, e a progressão para injúria renal aguda (IRA) se correlaciona consideravelmente com a mortalidade. O potencial diagnóstico e terapêutico da avaliação perfusional periférica como forma de monitorização da microcirculação possivelmente pode auxiliar no manejo clínico dessas disfunções, em especial, a renal. No entanto, até o momento, não existem evidências claras na literatura demonstrando uma possível ligação entre os distúrbios microvasculares mensuráveis à beira de leito com o diagnóstico e prognóstico da associação SEPSE-IRA. Nesse sentido, o presente trabalho buscou avaliar a prevalência de hipoperfusão periférica entre pacientes com a associação SEPSE-IRA, seu impacto prognóstico seriado, e sua correlação com o balanço hídrico. Trata-se de um estudo observacional incluindo pacientes com idade  $\geq 18$  anos, admitidos nas unidades de terapia intensiva do Hospital das Clínicas da UFPR entre fevereiro e dezembro de 2019, com o diagnóstico de sepse. Após o período de ressuscitação volêmica, foi avaliada a perfusão periférica desses pacientes por meio dos métodos tempo de enchimento capilar (TEC) e do índice de perfusão periférica (IPP). Inicialmente, foi feita uma comparação dos dados entre pacientes com e sem IRA. Em seguida, verificada a relação entre a taxa de mortalidade intra-hospitalar em 28 dias e a hipoperfusão periférica no grupo com IRA. O papel prognóstico evolutivo do IPP durante 72 horas entre os pacientes com IRA foi analisado desde diagnóstico da sepse. Por fim, foi verificada a correlação entre o IPP e o balanço hídrico das primeiras 24 horas. Foram selecionados 141 pacientes. Desses, 28 (20%) pertenciam ao grupo sem IRA e 113 (80%) ao grupo com IRA. A análise de prevalência de hipoperfusão demonstrou em um dos métodos (TEC) uma diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,01$ ; OR=3,6; IC 95% 1,35-9,55), cuja associação perdeu efeito quando ajustada pelo uso de drogas vasoativas na análise multivariada. Anormalidades perfusionais em pacientes do grupo IRA diagnosticadas tanto pelo TEC (RR 1,96; IC 95% 1,25-3,08) quanto pelo IPP (RR 1,98; IC 95% 1,37-2,86) foram associadas a maiores de mortalidade intra-hospitalar em 28 dias ( $p < 0,01$ ). A análise temporal do IPP demonstrou manutenção do valor preditivo para mortalidade ao longo das primeiras 72 h ( $p < 0,01$ ). Encontrou-se também uma correlação significativa ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ), entre os valores do IPP pós ressuscitação com fluidos com o balanço hídrico dentro das primeiras 24 horas do diagnóstico da sepse. Em conclusão, foram encontradas diferenças de hipoperfusão periférica entre pacientes que evoluíram ou não com a injúria renal aguda associada a Sepse. Entretanto, é plausível que isso tenha ocorrido em decorrência do uso de drogas vasoativas. Adicionalmente, de forma marcante a presença dessas anormalidades perfusionais periféricas demonstram ser importantes marcadores prognósticos na associação SEPSE-IRA. Além disso, a avaliação perfusional periférica demonstra potencial em discriminar sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA no seguimento das primeiras 72 horas do diagnóstico de sepse. Aditivamente, o balanço hídrico possivelmente influencia negativamente a perfusão periférica na associação SEPSE-IRA. Por fim, nossos resultados somados aos dados da literatura suportam a utilização da perfusão periférica como avaliação prognóstica nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Sepse. Injúria renal aguda. Microcirculação. Oximetria de pulso. Índice de perfusão periférica. Tempo de enchimento capilar. Balanço hídrico.

## ABSTRACT

Microcirculatory disorders have been consistently linked to the pathophysiology of sepsis. One of the major organs affected is the kidneys, resulting in sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) that correlates considerably with mortality. The potential role of clinical assessment of peripheral perfusion as a possible tool for AKI management has not been established. To address this gap, the purpose of this study was to investigate the prevalence of peripheral hypoperfusion in SA-AKI patients, its association with clinical outcomes over time, and fluid balance. This is an observational study, including patients with sepsis aged  $\geq 18$  years admitted to the intensive care units at the Hospital de Clínicas of the University of Paraná - Brazil between February and December 2019. After fluid resuscitation, peripheral perfusion was evaluated using the capillary filling time (CRT) and peripheral perfusion index (PI) techniques. First, a comparison of hypoperfusion prevalence between SA-AKI and non-SA-AKI groups was evaluated. Second, the 28-day in-hospital mortality rates between the groups predefined by the presence or absence of abnormal peripheral perfusion were made. Finally, the correlation between PI and fluid balance over the first 24 hours was verified. 141 patients were included, 28 (19%) in the non-SA-AKI group, and 113 (81%) in the SA-AKI group. The study revealed higher rates of peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group using the CRT (OR 3.6; 95% CI 1.35-9.55;  $p < 0.05$ ). However, this result lost significance after multivariate adjustment. Perfusion abnormalities in the SA-AKI group diagnosed by both CRT (RR 1.96; 95% CI 1.25-3.08) and PI (RR 1.98; 95% CI 1.37-2.86) methods were associated to higher rates of 28-day mortality ( $p < 0.01$ ). The PI's temporal analysis showed a high predictive value for death over the first 72 h ( $p < 0.01$ ). A weak negative correlation between post-resuscitation fluid PI values and the fluid balance was found ( $r = -0.20$ ;  $p < 0.05$ ). In conclusion, differences of peripheral hypoperfusion were found among patients who evolved or not with Acute Kidney Injury Associated with Sepsis. However, it is plausible that this occurs due to the use of vasoactive drugs. Additionally, the presence of these peripheral perfusion abnormalities demonstrates to be independent prognostic markers in SA-AKI patients. In addition, peripheral perfusional evaluation demonstrates the potential to discriminate survivors and non-survivors of the AKI group following the first 72 hours of sepsis diagnosis. In addition, the fluid balance possibly negatively influences peripheral perfusion in the SA-AKI. Finally, our results add to the data in the literature support the use of peripheral perfusion as a prognostic evaluation in SA-AKI patients.

**Keywords:** Sepsis. Acute renal injury. Microcirculation. Peripheral perfusion index. Capillary Refill time. Fluid balance.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO .....	18
1.2	OBJETIVOS.....	19
1.2.1	Objetivo Primário .....	19
1.2.2	Objetivos Secundários .....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
2.1	SEPSE E CHOQUE SÉPTICO: DEFINIÇÃO .....	20
2.2	SEPSE E CHOQUE SÉPTICO: EPIDEMIOLOGIA .....	21
2.3	MICROCIRCULAÇÃO NA SEPSE.....	22
2.4	INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	24
2.5	INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: FISIOPATOLOGIA .....	25
	INFLAMAÇÃO NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA .....	25
	ALTERAÇÕES PERFUSIONAIS MICROCIRCULATÓRIAS NA ASSOCIAÇÃO SEPSE- IRA .....	26
	ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA.....	27
2.6	INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO POSITIVO .....	27
2.7	INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: RESPOSTA DO SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E NORADRENALINA - EFEITOS NORADRENÉRGICOS ....	28
2.8	PERFUSÃO PERIFÉRICA CUTÂNEA NA SEPSE: FISIOPATOLOGIA .....	29
2.9	MONITORIZAÇÃO PERFUSIONAL NA SEPSE.....	30
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>32</b>
3.1	TIPO DE PESQUISA.....	32
3.2	CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO .....	32
3.3	PARTICIPANTES .....	32
	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	32
	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	32
3.4	CÁLCULO AMOSTRAL .....	33
3.5	PROTOCOLO DO ESTUDO .....	33

DADOS COLETADOS.....	34
3.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PERFUSIONAL .....	34
TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR:.....	35
ÍNDICE DE PERFUSÃO PERIFÉRICA:.....	35
3.7 GRUPOS .....	36
Pacientes com sepse associada à presença (grupo IRA) ou ausência de injúria renal aguda (grupo não IRA). .....	36
Pacientes do grupo IRA com e sem hipoperfusão periférica.....	36
3.8 DESENHOS DO ESTUDO.....	36
Transversal.....	36
Prospectivo .....	37
Retrospectivo longitudinal.....	37
3.9 DESFECHOS .....	37
Desfechos primários .....	37
Desfechos secundários.....	37
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>38</b>
4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA E INFERENCIAL .....	38
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1 HIPOPERFUSÃO PERIFÉRICA NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA .....	40
5.2 MORTALIDADE GRUPO IRA ASSOCIADA A ANORMALIDADES PERFUSIONAIS .....	43
5.3 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA TEMPORAL DO IPP NO GRUPO IRA .....	44
5.4 CORRELAÇÃO ENTRE BALANÇO HÍDRICO E IPP .....	45
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE B - PROTOCOLO DO ESTUDO.....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO A - ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA "PLOS ONE".....</b>	<b>66</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A sobrevivência dos organismos vivos depende de um ambiente homeostático. Quando microrganismos patogênicos invadem o corpo humano, um processo imune-metabólico complexo se estabelece com objetivo de eliminá-lo. Normalmente as respostas do hospedeiro ocorrem de forma localizada. No entanto, existe uma situação em que a resposta à infecção passa a ser generalizada e desregulada gerando disfunções de órgãos à distância do foco infeccioso, determinando risco à vida. Nesse caso, tal resposta exacerbada se denomina “SEPSE” (DELANO; WARD, 2016; NEVIERE, 2019a; SINGER et al., 2016).

A sepse pode gerar disfunções em qualquer órgão ou sistema do organismo. Dentre os órgãos mais comumente acometidos encontra-se o rim, sendo a sepse responsável por aproximadamente 50% dos casos de injúria renal aguda (IRA) nas unidades de terapia intensiva (UTI) (UCHINO et al., 2005). A associação SEPSE-IRA é fortemente relacionada a piores desfechos, incluindo tempo prolongado de internação hospitalar e risco aumentado de mortalidade intra-hospitalar (BAGSHAW et al., 2007).

Apesar dos avanços em relação ao entendimento da fisiopatologia e nos cuidados terapêuticos, a sepse acomete anualmente milhões de pacientes e representa uma das maiores causas de óbito globalmente (FLEISCHMANN et al., 2016). Em decorrência de seu grande impacto na morbimortalidade e socioeconômico, a busca por formas terapêuticas e métodos que promovam um diagnóstico precoce, monitorização, avaliação de resposta terapêutica e prognóstica persistem como uma atrativa ideia para melhorar o manejo e desfechos clínicos.

Os passos cruciais no manejo da sepse se resumem em um reconhecimento precoce, início rápido da antibioticoterapia de amplo espectro, administração de fluidos e, por vezes, o uso de drogas vasoativas (LEVY; EVANS; RHODES, 2018). Apesar das metas hemodinâmicas serem usualmente baseadas em parâmetros da macrocirculação, evidências robustas têm demonstrado que persistentes alterações na microcirculação ocorrem mesmo com a normalização dos parâmetros da macrocirculação e estão fortemente associadas a disfunções orgânicas e piora da sobrevida (HERNANDEZ et al., 2013; SAKR et al., 2004). Essa dissociação entre a macro e microcirculação demonstra uma relevante necessidade do estudo dos distúrbios de perfusão e da microcirculação nos pacientes acometidos por sepse.

A pele representa um dos mais acessíveis órgãos do corpo humano (HUBER et al., 2019), pela qual se possibilita a avaliação da perfusão periférica por métodos não invasivos, realizados a beira de leito, tais como o tempo de enchimento capilar (TEC) e índice de perfusão periférico (IPP). Um forte argumento racional para o uso da perfusão periférica como forma de

monitorização é baseado no fato de que tecidos periféricos, como pele e músculos, são os primeiros a sofrerem alterações de perfusão e os últimos a se recuperarem após ressuscitação na sepse (LIMA; BAKKER, 2014; SAKR et al., 2004), sendo assim um marcador precoce de hipoperfusão tecidual.

Estudos recentes demonstram que métodos não-invasivos de monitorização da perfusão periférica apresentam potencial em predizer desfechos clínicos (LARA et al., 2017) e de serem utilizados como possíveis metas terapêuticas para guiar a ressuscitação hemodinâmica (HERNÁNDEZ et al., 2019).

É possível fortemente especular que o potencial diagnóstico/terapêutico da avaliação da perfusão periférica pode auxiliar no manejo clínico de algumas disfunções, em especial a disfunção renal. O surgimento da associação SEPSE-IRA é fator de risco independente de mortalidade na síndrome. Apesar de sua fisiopatologia não ser bem compreendida, parece envolver uma interação de fatores inflamatórios, metabólicos e, de uma maneira decisiva, disfunções do território microcirculatório (PEERAPORNATANA et al., 2019). Outro fator que poderia constituir uma ligação fisiopatológica entre a injúria renal na sepse e as disfunções microcirculatórias seria o persistente balanço hídrico positivo, uma vez que o rim participa ativamente da regulação desse balanço e simultaneamente, ocorre uma interação entre um aumento da pressão venosa secundária ao balanço positivo e piora perfusional/microcirculatória (JAFFEE; HODGINS; MCGEE, 2018; VELLINGA; INCE; BOERMA, 2013). Entretanto, até o momento, não existem estudos abrangentes a respeito de uma possível associação entre as alterações perfusionais periféricas e a associação SEPSE-IRA. Desta maneira, este estudo tem por objetivo avaliar se ocorre maior prevalência de hipoperfusão periférica nos pacientes com IRA associada a sepse comparada à ausência de IRA, sua associação com a mortalidade intra-hospitalar em 28 dias e com o balanço hídrico (BH), e por fim, seu comportamento evolutivo nos três primeiros dias do manejo da síndrome.

## 1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A sepse representa um problema mundial por sua incidência crescente e piores desfechos clínicos. O rim representa um dos principais órgãos acometidos, sendo sua disfunção aguda considerada um fator independente para mortalidade. Apesar de sua fisiopatologia não ser bem compreendida, a heterogeneidade perfusional microvascular renal parece atuar de maneira decisiva no desenvolvimento da disfunção. A dificuldade de visualização direta da perfusão microvascular entre órgãos vitais, tais como o rim, traz consigo uma necessária busca



por métodos que promovam um diagnóstico precoce, monitorização, avaliação de resposta terapêutica e prognóstica como uma atrativa ideia para melhorar o manejo e desfechos clínicos nesses pacientes. Adicionalmente, sua fisiopatologia se assemelha a dos distúrbios perfusionais periféricos com relação ao processo inflamatório. Este leva à disfunção endotelial e consequente distribuição heterogênea da microcirculação culminando em hipóxia fluxo-dependente. Visto isso, o potencial diagnóstico/terapêutico da avaliação perfusional periférica possivelmente pode auxiliar em um melhor entendimento da dinâmica perfusional renal, no manejo e na avaliação prognóstica de pacientes com a associação SEPSE-IRA. A relevância do presente estudo se deve ao fato de não existirem evidências claras e abrangentes na literatura verificando uma possível associação entre a IRA e as alterações perfusionais periféricas associadas à sepse.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Primário

Avaliação da perfusão periférica como instrumento diagnóstico e prognóstico na associação SEPSE-IRA.

### 1.2.2 Objetivos Secundários

- Verificar possíveis diferenças perfusionais periféricas ao longo as primeiras 72 horas do diagnóstico em pacientes sobreviventes e não sobreviventes à associação SEPSE-IRA utilizando o IPP.
- Avaliar a existência de uma possível correlação entre os valores do BH e do IPP na associação SEPSE-IRA.
- Analisar os métodos de avaliação perfusional como marcadores prognósticos independentes.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO: DEFINIÇÃO

A invasão de microrganismos patogênicos em um tecido previamente estéril, determinando infecções, representam um problema comum em todas as idades (NEVIERE, 2019; RELLO et al., 2017). “Alterações morfológicas, de estrutura celular, bioquímicas, imunológicas e hemodinâmicas” são geradas com intuito de combatê-los (SINGER et al., 2016). Normalmente as respostas imune-metabólicas do hospedeiro levam a um processo localizado (RELLO et al., 2017). No entanto, em alguns casos, essas respostas passam a ocorrer de forma desregulada e generalizada, culminando em disfunções de órgãos potencialmente fatais. Nesse caso, tal síndrome é denominada “SEPSE” (SINGER et al., 2016).

Os mecanismos geradores da seps e são complexos e não completamente compreendidos. Estes parecem envolver a ativação desregulada de respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias dos sistemas imune inato, sistemas do complemento e de coagulação, associada às alterações metabólicas, disfunções mitocondriais, epiteliais e de microcirculação. Tais mecanismos culminam em um profundo estresse oxidativo em resposta à infecção e, finalmente, disfunções de órgãos (DELANO; WARD, 2016; NEVIERE; ROMANOVA; NEVIERE, 2019; SALOMÃO et al., 2019; VAN DER POLL et al., 2017).

A seps e pode ser causada por qualquer organismo infeccioso (CECCONI et al., 2018). No entanto, em aproximadamente metade dos casos o agente etiológico não consegue ser identificado por meio das culturas (GUPTA et al., 2016). Os focos infecciosos mais comumente identificados são os pulmões (64% casos) e abdômen (20%) (VINCENT et al., 2009).

Em 2016, o 3º Consenso internacional para definição de seps e choque séptico redefiniu seps e como “disfunções orgânicas com risco à vida causadas por uma resposta desregulada do hospedeiro à uma infecção”. Para o diagnóstico destas disfunções, é necessária a presença de uma infecção combinada com uma pontuação  $\geq 02$  no “Sequential Organ Failure Assesment” (SOFA), sistema que utiliza parâmetros clínicos cotidianos para identificar disfunção ou falência de órgãos. As disfunções orgânicas avaliadas pelo SOFA (tabela 1) são caracterizadas por hipotensão, hipoxemia, disfunção renal, disfunção hepática, trombocitopenia e redução do nível de consciência (SINGER et al., 2016).

TABELA 1 - SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESMENT SCORE (SOFA)

SISTEMA	ESCORE				
	0	1	2	3	4
<b>RESPIRATÓRIO</b> PO2/FIO2 (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 com suporte ventilatório	<100 com suporte ventilatório
<b>COAGULAÇÃO</b> Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>HEPÁTICO</b> Bilirrubinas (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
<b>CARDIOVASCULAR</b> PAM Catecolaminas (ug/kg/min) por pelo menos 1 hora	≥ 70	< 70	Dopamina < 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5.1-15 ou Epinefrina ≤ 0.1 ou Norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0.1 ou Norepinefrina > 0.1
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b> Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>RENAL</b> Creatinina (mg/dl) Débito Urinário (ml/24h)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 < 500	>5.0 200

FONTE: Adaptado de SINGER et al. (2016).

Alguns casos de sepse evoluem com falência cardiocirculatória, com anormalidades metabólicas e celulares intensas, e que são associados a um grande risco de morte. Esse é um subtipo de sepse denominado choque séptico, cujo diagnóstico é estabelecido pela necessidade de início de droga vasoativa, após devida reposição volêmica, para manter índices de pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg e presença de valores de lactato  $> 2$  mmol/L ( $>18$  mg/dl) (SINGER et al., 2016).

Não existe tratamento específico anti-sepse. Sendo assim, o manejo desses pacientes consiste em um reconhecimento precoce da síndrome, permitindo o manejo terapêutico rápido que inclui a administração de antibióticos de amplo espectro, ressuscitação hemodinâmica com fluidos e uso de drogas vasoativas quando necessário (COHEN et al., 2015; LEVY; EVANS; RHODES, 2018).

## 2.2 SEPSE E CHOQUE SÉPTICO: EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a sepse atinja em torno de 30 milhões de pacientes anualmente, dos quais mais de 20% evoluem a óbito e os sobreviventes sejam acometidos por sequelas de longa data (FLEISCHMANN et al., 2016). Existe consenso de que sua incidência está crescendo, baseado no fato do aumento da idade populacional, agregada a múltiplas comorbidades, do uso de imunossupressivos e alta frequência de infecções multirresistentes (ESPER; MARTIN,

2009; INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDO DA SEPSE, 2015; KAUKONEN et al., 2014; MA et al., 2019).

A sepse ainda representa um problema de saúde pública pois, mesmo existindo uma consistente melhora nos desfechos clínicos nos últimos anos (KAUKONEN et al., 2014), sua mortalidade se mantém inaceitavelmente alta. Dados demonstram taxas de mortalidade de 25-30% dos pacientes com sepse e 40-50% dos pacientes com choque séptico (VINCENT et al., 2014). A maioria dos dados de incidência é proveniente de países alto nível socioeconômico. No entanto, a extrapolação desses estudos sugere que países de média e baixa renda sejam responsáveis por 85% dos casos globais (ADHIKARI et al., 2010), sendo que a maior frequência ocorre em regiões menos favorecidas, onde o diagnóstico é tardio e há carência de leitos de terapia intensiva, e a coleta de dados é subestimada (CECCONI et al., 2018).

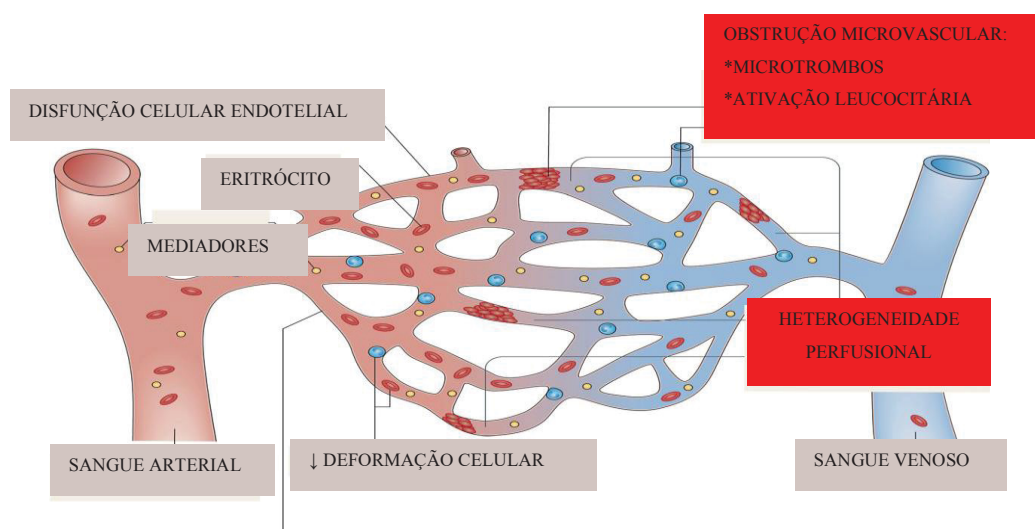
Dados de estudos multicêntricos realizados no Brasil demonstram alta incidência e prevalência da síndrome associado a índices de mortalidade em torno de 55% para sepse e de 65% para o choque séptico (MACHADO et al., 2017; SALES; et al., 2006; SILVA et al., 2004). Além disso, ocorrem diferenças claras entre os setores públicos e privados (CONDE et al., 2013). E, quando comparados com países de melhor poder socioeconômico do mundo, o nosso país apresentou piores desfechos clínicos (BEALE et al., 2009).

### 2.3 MICROCIRCULAÇÃO NA SEPSE

A microcirculação compreende vasos com diâmetro inferior a 100  $\mu\text{m}$  incluindo arteríolas, capilares e vênulas cuja responsabilidade remete à troca de gases e nutrientes entre o sangue e os tecidos propiciando, dessa maneira, a manutenção da homeostase sanguínea (INCE, 2005). Durante uma infecção, a resposta imune do hospedeiro promove alterações localizadas de perfusão regional, associadas a um aumento da permeabilidade vascular, migração e ativação de leucócitos e do sistema de coagulação (INCE, 2005), processos que ocorrem à nível de microcirculação com intuito de eliminar o invasor patogênico (COBERT; SCHMIDT, 2016). Na sepse, a “resposta sistêmica desregulada do hospedeiro em relação à infecção” (CECCONI et al., 2018) passa a promover disfunções nas células endoteliais, degradação do glicocálix, adesão leucocitária, formação de microtrombos e descontrole da vaso regulação (CHELAZZI et al., 2015; HERNANDEZ; BRUHN; INCE, 2013; LELUBRE; VINCENT, 2018; MIRANDA et al., 2016; COBERT; SCHMIDT, 2016) as quais determinam anormalidades perfusionais heterogêneas, da redução da densidade vascular e fluxo sanguíneo capilar, de multiorgânica. A consequência desses processos é a hipóxia tecidual contribuindo

de forma importante para a gênese das disfunções orgânicas (DE BACKER et al., 2013, 2014; LELUBRE; VINCENT, 2018). Estes mecanismos podem ser visualizados na figura 1.

FIGURA 1 - ALTERAÇÕES MICROVASCULARES NA SEPSE



FONTE: Adaptado de LELUBRE (2018).

A microcirculação faz parte da estrutura de todos os órgãos do corpo humano e, dessa maneira, a meta principal no manejo das disfunções orgânicas induzidas pela sepse é a restauração da homeostase, utilizando entre outras estratégias terapêuticas, a otimização da perfusão tecidual. Durante as fases iniciais da sepse, o estado hipovolêmico e vasoplégico consegue ser contornado com uma ressuscitação volêmica bem-sucedida, o que implica em efeitos positivos na microcirculação e consequente redução de disfunções orgânicas (OSPINA-TASCON et al., 2010; POTTECHER et al., 2010; TRZECIAK et al., 2008). No entanto, em uma parcela dos pacientes as alterações microvasculares intrínsecas persistem apesar da normalização de parâmetros macro hemodinâmicos, correspondendo a uma perda de coerência entre a micro e macro hemodinâmica, a qual está associada à disfunção de múltiplos órgãos e piores desfechos clínicos (DE BACKER et al., 2002, 2013; SAKR et al., 2004; OSPINA-TASCON et al., 2010; TRZECIAK et al., 2007). Essa perda harmônica entre os setores pode ocorrer de maneira heterogênea entre diferentes órgãos e em diferentes compartimentos de um mesmo órgão (BOERMA et al., 2007; EDUL et al., 2014; INCE, 2015).

Uma vez instalada a dissociação, intervenções que modifiquem os danos da microcirculação representam a grande meta no intuito de melhorar os desfechos clínicos da sepse. Várias terapias, incluindo fluidos, vasoconstritores (DUBIN et al., 2009; JHANJI et al., 2009; POTTER et al., 2019), vasodilatadores (BOERMA et al., 2010), anticoagulantes (LI;

MA, 2017), corticoide, vitamina c, tiamina (WANI et al., 2020) estão sendo estudadas, no entanto até o momento nenhuma foi aplicada no manejo da sepse. Por esse motivo, a monitorização da microcirculação representa uma importante área de estudo tanto para diagnóstico precoce, auxílio no entendimento fisiopatológico, avaliação de resposta terapêutica e prognóstica na sepse.

## 2.4 INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A sepse é responsável por 40-50% dos casos de IRA entre pacientes graves nas UTIs (BAGSHAW et al., 2007; BOUCHARD et al., 2015; HOSTE et al., 2015; UCHINO et al., 2005). Mais da metade dos pacientes com sepse e choque séptico evoluem com disfunção renal aguda (BAGSHAW et al., 2009; POUKKANEN et al., 2013; VINCENT et al., 2006), sendo que, na maioria dos casos, é diagnosticado nas primeiras 24 horas (BAGSHAW et al., 2009) e, dependendo da gravidade, os índices de mortalidade podem atingir em torno de 50-60% (BAGSHAW et al., 2007, 2009).

Essa disfunção é definida de acordo com os critérios do “Kidney Disease and Improving Global Outcomes” como um “aumento da creatinina sérica (CrS)  $\geq 0,3$  mg/dl dentro de 48 horas; ou aumento da CrS  $\geq 1,5$  vezes o valor basal conhecido ou que se presume ter ocorrido dentro dos últimos 7 dias; ou débito urinário (DU) menor de 0,5 ml/kg/h por 6 horas” (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2012).

Pacientes idosos (BAGSHAW et al., 2007; HOSTE et al., 2015), portadores de comorbidades como doença renal crônica (PANNU et al., 2011), diabetes (BAGSHAW et al., 2005), falência cardíaca, malignidades e doença hepática (DE MENDONÇA et al., 2000) apresentam maior risco de desenvolvimento da associação SEPSE-IRA. Além disso, uma evidência robusta sugere que a IRA seja um fator de risco para sepse e infecções secundárias (MEHTA et al., 2011).

Apesar da sua alta incidência e dessa apresentar um grande impacto na morbimortalidade, o mecanismo fisiopatológico da associação SEPSE-IRA até o momento não se encontra totalmente elucidado, o que justifica o manejo atual não específico e a falta de métodos de prevenção (PEERAPORNROTANA et al., 2019).

## 2.5 INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: FISIOPATOLOGIA

A gama de conhecimento atual a respeito da injúria renal aguda associada a sepse é proveniente de estudos com animais, estudos celulares “in vitro” e avaliação histopatológica pós-morte em humanos (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

A hipoperfusão renal gerando isquemia, dano celular e necrose tubular aguda por muitos anos foi formalmente aceita como mecanismo fisiopatológico da sepse nos rins (GOMEZ et al., 2014; LAMEIRE; VAN BIESEN; VANHOLDER, 2008; POST et al., 2017; SCHIRIER; WANG, 2004). Entretanto, evidências robustas de estudos com animais (CHVOJKA et al., 2008; LANGENBERG et al., 2006) e com seres humanos (BRENNER et al., 1990; MURUGAN et al., 2010; PROWLE et al., 2009) demonstraram que a IRA pode ocorrer na ausência de sinais de hipoperfusão e com fluxo renal global normal ou aumentado. Além disso, um artigo de revisão que avaliou estudos dos últimos 20 anos sobre a análise anatomopatológica de rins de pacientes que não sobreviveram a sepse não demonstrou prevalência elevada de necrose tubular aguda (GAROFALO et al., 2019), sendo os achados mais relevantes a injúria tubular heterogênea, focal, com pouca morte celular tubular (<5%), vacuolização apical e pouca expansão mesangial (KOSAKA et al., 2016; LANGENBERG et al., 2008, 2014; LEROLLE et al., 2010).

Independente das alterações encontradas no rim, estágio da doença ou espécie, estudos pré-clínicos demonstram que 3 mecanismos distintos parecem ser determinantes para o desenvolvimento da disfunção, sendo eles: a **inflamação** (GOMEZ et al., 2014; MÅRTENSSON; BELLOMO, 2015, grifo nosso), as **alterações perfusionais da microcirculação renal** (DE BACKER et al., 2011; GOMEZ et al., 2014; MA et al., 2019; POST et al., 2017, grifo nosso), e as **alterações metabólicas** (GÓMEZ; KELLUM; RONCO, 2017; SINGER et al., 2004; TAKASU et al., 2013).

### INFLAMAÇÃO NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA

Durante as fases iniciais da sepse, o sistema imune é acionado por meio mediadores inflamatórios derivados dos patógenos, ativação de células imunes e da injúria celular do hospedeiro com intuito de combater a infecção (FRY, 2012). A exposição renal a esses mediadores é intensa, visto que esse órgão é altamente vascularizado, recebe aproximadamente 20-25% do débito cardíaco e filtram 120-150 ml do plasma por minuto (GOMEZ et al., 2014; GUERCI; ERGIN; INCE, 2017).



Os mediadores inflamatórios se ligam aos receptores expressos na superfície das células imunes, células endoteliais e células epiteliais tubulares renais (FRY, 2012; KALAKECHE et al., 2011; PEERAPORN RATANA et al., 2019). O reconhecimento desses resulta em uma cascata inflamatória, aumento de citocinas pro-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e ativação endotelial (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

#### ALTERAÇÕES PERFUSIONAIS MICROCIRCULATORIAS NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA

A gênese das disfunções microvasculares renais secundárias a sepse é multifatorial incluindo excesso de mediadores inflamatórios, danos endoteliais e do glicocálix, interação e adesão facilitadas de leucócitos e plaquetas, estado pro-coagulante, aumento da permeabilidade (DE BACKER et al., 2011; ZAFRANI et al., 2015) e disfunção da vasorreatividade (GUERCI; ERGIN; INCE, 2017; SPRAGUE; KHALIL, 2009). Todo esse processo implica na formação de microtrombos, alterações de fluxo sanguíneo (intermitentes ou total), edema intersticial e difusão das espécies reativas de oxigênio (BOUGLÉ; J; DURANTEAU, 2011; GOMEZ et al., 2014; POST et al., 2017; VERMA et al., 2015). Desse modo, as alterações microvasculares renais são caracterizadas por uma heterogeneidade perfusional (DE BACKER et al., 2002, 2011; SEELY et al., 2011; TIWARI et al., 2005) que conduz a um estado hipoxêmico e por fim culmina na injúria renal associada a sepse (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

Além dos danos estruturais, a disfunção microvascular envolve um descontrole vasomotor induzido por uma associação entre déficits de relaxamento vascular dependente do endotélio e respostas exacerbadas aos agentes vasoconstrictores (GUERCI; ERGIN; INCE, 2017). Em relação aos agentes vaso-relaxantes, o óxido nítrico (NO) desempenha um papel primordial e complexo na fisiopatologia da associação SEPSE-IRA (AKSU; DERMISI; INCE, 2011; ZARBOCK; GOMEZ; KELLUM, 2014). Durante a sepse a produção desse mediador vasoativo aumenta, enquanto que sua enzima produtora, a NO sintase induzível (NOSi) apresenta uma expressão heterogênea culminando em diferentes concentrações locais de NO (SEELY et al., 2011). A exposição desigual do NO pode contribuir para heterogeneidade perfusional (ZARBOCK; GOMEZ; KELLUM, 2014). Além disso, o aumento nos níveis do NO apresenta impacto na hemodinâmica renal e está associada a danos tubulares secundários a produção de espécies reativas de nitrogênio durante a sepse (AKSU; DERMISI; INCE, 2011; ZARBOCK; GOMEZ; KELLUM, 2014).



Em outro aspecto fisiopatológico importante, o fluxo lentificado microvascular em capilares peritubulares induz a uma exposição prolongada de citocinas secretadas pelos leucócitos e outros mediadores inflamatórios no endotélio e células epiteliais tubulares implicando em estresse oxidativo e disfunções tubulares (GOMEZ et al., 2014; POOL; GOMEZ; KELLUM, 2018). As alterações tubulares implicam em redução da absorção de sódio que faz com que uma alta quantidade desse íon entre em contato com a mácula densa a qual, por um mecanismo de “feedback”, resulta em vasoconstrição da artéria aferente e consequente queda da taxa de filtração (HSIAO et al., 2012).

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA

Uma possível explicação para os achados histopatológicos pós-morte da associação SEPSE-IRA (GAROFALO et al., 2019) são as alterações metabólicas. A maioria das teorias têm proposto um processo mediado nas mitocôndrias, caracterizado por otimização nos gastos energéticos celulares, reprogramação do uso de substratos e contenção de substratos pré-apoptóticos. No entanto, até o momento não existem evidências claras a respeito dos mecanismos responsáveis por essa reprogramação (GOMEZ et al., 2014; GÓMEZ; KELLUM, 2017).

### 2.6 INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO POSITIVO

A ressuscitação volêmica é um componente essencial no manejo da sepse (RHODES et al., 2017). Rivers e colaboradores demonstraram de maneira pioneira por meio de um estudo randomizado e controlado, que uma ressuscitação volêmica agressiva durante as 6 primeiras horas e orientada por protocolo com metas definidas, diminuiu significativamente a mortalidade no choque séptico (RIVERS et al., 2001). Esse estudo influenciou de forma marcante no tratamento dos pacientes com sepse, tendo sido adotado como recomendação fundamental do “Surviving Sepsis Campaign” (RHODES et al., 2017). Posteriormente, Lin et al., (2006), por meio de um estudo utilizando o mesmo protocolo baseado no estudo de Rivers e colaboradores (2001), verificaram uma redução na incidência de IRA em pacientes com choque séptico. No entanto, uma vez instituída a perda de coerência entre a micro e macrocirculação, uma ressuscitação hemodinâmica agressiva além de inefetiva pode ser deletéria ao rim. Essa perda de coerência hemodinâmica poderia explicar os resultados de estudos multicêntricos recentes que buscaram verificar se a ressuscitação hemodinâmica, baseada no protocolo semelhante ao

trabalho pioneiro de Rivers et al. (2001) e comumente agressiva em volume de fluidos, gerava redução dos desfechos como disfunção orgânica renal e de mortalidade. De maneira robusta estes não obtiveram sucesso (MOUNCEY et al., 2015; PEAKE et al., 2014; YEALY et al., 2014). Como consequência, pela ausência comprovada de benefício do excesso de fluidos, recentemente tem-se debatido os efeitos nocivos dessa conduta terapêutica.

A ocorrência de um balanço hídrico positivo (BH+), calculado por meio da “diferença entre o volume recebido (enteral ou parenteral) e o eliminado (diurese e outras formas de perda de fluidos incluindo drenagem e eliminação extracorpórea) durante 24 horas” (ACHEAMPONG; VINCENT, 2015; NEYRA et al., 2016), quando ocorre de forma persistentemente positiva está mais sujeita a repercussões clínicas desfavoráveis como aumento da pressão intra abdominal, disfunção respiratória, exacerbação de coagulopatias, e aumento do risco de edema cerebral (WIEDEMANN et al., 2006). Nos rins, órgãos que atuam ativamente na homeostase de fluidos, a persistência desse leva a um aumento da pressão venosa central, o qual afeta diretamente no fluxo da microcirculação já danificada pela sepse (VELLINGA; INCE; BOERMA, 2013) com consequente agravamento da injúria renal (GLASSFORD; BELLOMO, 2018) e aumento de mortalidade (GRAMS et al., 2011; LIU et al., 2011; PAYEN et al., 2008).

## 2.7 INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE: RESPOSTA DO SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E NORADRENALINA - EFEITOS NORADRENÉRGICOS

Por muitos anos vem sendo descrito a relevância do sistema nervoso simpático no controle da função renal (CALZAVACCA; MAY; BELLOMO, 2014; NOH et al., 2020). A atuação desse nos rim é realizado por meio de fibras nervosas sensoriais aferentes e eferentes simpáticas as quais se comunicam com o sistema nervoso central por fibras nervosas sensoriais aferentes (NISHI; BERGAMASCHI; CAMPOS, 2015).

A noradrenalina, neurotransmissor primário dos nervos eferentes adrenérgicos simpáticos pós-ganglionares, atua na modulação funcional renal sob condições fisiopatológicas (SCHLAICH, 2018). A interação desse neurotransmissor em receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  nas arteríolas promovem vasoconstrição renal (SNAVELY; ZIEGLER; PA, 1985). A ativação do receptor  $\alpha 2$  adrenérgico nos túbulos proximais influencia nas taxas de absorção de sódio (SNAVELY; ZIEGLER; PA, 1985) e está associado a inflamação renal e fibrose intersticial (KIM; PADANILAM, 2013). Já a ativação dos receptores  $\beta 1$  localizados nos túbulos proximais e distais regulam o fluxo renal, a taxa de filtração glomerular, reabsorção de água e outros íons,

regulação do balanço ácido básico e secreção renina (BOIVIN et al., 2001). O aumento de renina incrementa a produção de angiotensina II com consequente aumento da liberação e redução da reabsorção da noradrenalina resultando em estímulo simpático do coração, vasos e rins (STEGBAUER et al., 2005).

Dessa forma, um aumento nos níveis de noradrenalina renal implica em alterações no fluxo renal, redução das taxas de filtração glomerular, aumento na reabsorção tubular de sódio, água e outros íons e da liberação de renina (KANNAN et al., 2014; SCHLAICH, 2018).

Durante a sepse o sistema nervoso simpático é ativado em decorrência de oligúria (CALZAVACCA; MAY; BELLOMO, 2014). A liberação da noradrenalina em receptores pós-juncionais induzem vasoconstrição, liberação de renina e promovem absorção de sódio pelos túbulos proximais (CALZAVACCA; MAY; BELLOMO, 2014). Além disso, a liberação de mediadores humorais locais e provenientes da circulação tais como a angiotensina II determinam efeitos vasoconstritores nas arteríolas sendo mais intenso nas eferentes quando comparados as aferentes resultando em redução do fluxo sanguíneo renal mas em um aumento da taxa de filtração glomerular (ARIMA, 2003; DENTON; ANDERSON; SINIAH, 2000). Os efeitos vasoconstritores exercidos pela noradrenalina e angiotensina II são contrabalanceados com os efeitos vasodilatadores determinados pela liberação do óxido nítrico (PATZAK et al., 2004). Vale salientar também o papel da administração da noradrenalina exógena em casos de choque séptico, durante o tratamento contribui com os mesmos efeitos (YUAN; ROBINETTE; CONGER, 1990). Adicionalmente, outros mediadores tais como as prostaglandinas, adenosina, endotelina e peptídeos natriuréticos parecem atuar no tônus vascular e perfusão tecidual (EVANS; MADDEN; DENTON, 2000).

## 2.8 PERFUSÃO PERIFÉRICA CUTÂNEA NA SEPSE: FISIOPATOLOGIA

Durante fases iniciais da sepse a instabilidade hemodinâmica global leva a uma redução do suprimento de oxigênio e uma redistribuição do fluxo sanguíneo determinada uma vasoconstrição descontrolada. A ativação nervosa simpática é induzida por um reflexo de barorreceptores em resposta à hipotensão. Órgãos vitais como cérebro, coração e rins conseguem manter seu fluxo sanguíneo através de mecanismos de autorregulação vasomotora. No entanto, a microcirculação cutânea por não apresentar essa autorregulação, a resposta neuro-humoral promove um déficit perfusional periférico e queda da temperatura local secundário a vasoconstrição (LIMA; BAKKER, 2012).

A pele representa um dos mais acessíveis órgãos do corpo humano (HUBER et al., 2019). A microcirculação cutânea apresenta uma particular organização anátomo-fisiológica a qual visa otimizar sua atividade termorreguladora. Essa é caracterizada por 2 plexos horizontais na derme interligados por meio das arteríolas ascendentes e vênulas descendentes. No entanto algumas diferenças anatômicas são encontradas na face digital dos dedos na qual as anastomoses arteriovenosas contornam a circulação capilar e existe uma densidade heterogênea entre os leitos vasculares (BRAVERMAN, 1997). Além disso, quando comparado a outros tecidos a pele apresenta uma alta densidade de fibras nervosas cuja atividade explica sua reatividade microvascular mediante estímulo neuronal (HILL; DAVIS, 2013).

Durante um evento isquêmico por obstrução microvascular, os mediadores vasoativos envolvidos na vasodilatação são provenientes de reações endoteliais são derivados do citocromo p450 associados associado ao estímulo via fibras nervosas sensoriais (ROUSTIT; CRACOWSKI, 2013).

## 2.9 MONITORIZAÇÃO PERFUSIONAL NA SEPSE

A monitorização da perfusão tecidual é essencial no manejo da sepse tanto para auxiliar a revelar o risco de hipoperfusão tecidual quando para avaliar a resposta terapêutica (LIMA; BAKKER, 2015). As metas hemodinâmicas usualmente utilizadas são baseadas em parâmetros macro hemodinâmicos [frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC)]. Contudo, evidências robustas demonstraram que os danos da microcirculação e a progressão para disfunções orgânicas ocorrem mesmo com a estabilização dessas (DE BACKER et al., 2006, 2013; DUBIN et al., 2009; HERNANDEZ et al., 2013), o que fortalece a hipótese da dissociação entre macro e microcirculação (INCE, 2015).

Nos últimos anos, a monitorização da perfusão periférica por meio de órgãos não vitais, tais como pele e músculos, por serem os primeiros órgãos acometidos pelo baixo fluxo na sepse e os últimos a serem reperfundidos após ressuscitação hemodinâmica (LIMA; BAKKER, 2014; SAKR et al., 2004), apresentou-se como potencial método para um melhor entendimento da dinâmica perfusional e da evolução para as disfunções orgânicas ocorridas na sepse (SANTOS et al., 2019). A avaliação da perfusão periférica tornou-se mais factível com a implementação de dispositivos e técnicas não invasivas que podem ser realizados à beira de leito como, por exemplo: na mucosa oral ou sublingual, por meio de imagens espectral de polarização ortogonal ou fluxometria via doppler com laser, ou análise de imagem em campo escuro; no músculo, por meio da espectroscopia infravermelho regional; nos vasos retinianos,

por meio de angiografia fluoresceínica; e na pele, com o índice de perfusão periférico, alteração da coloração da pele joelho, tempo de enchimento capilar, gradientes de temperatura ou teste de oxigênio (HASANIN; MUKHTAR; NASSAR, 2017; LIMA; BAKKER, 2012; SANTOS et al. 2019). Estudos recentes demonstram a capacidade desses métodos em prever desfechos clínicos (SANTOS et al., 2019) e de serem utilizados como possíveis metas pós-ressuscitação hemodinâmica (HERNÁNDEZ et al., 2019).

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 TIPO DE PESQUISA

Observacional

#### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO

Esse estudo observacional foi realizado em 22 leitos das unidades de terapia intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) entre fevereiro e dezembro de 2019. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética HC-UFPR (Número do protocolo: 3.142.086/2018) e o termo de consentimento assinado por todos os participantes ou responsáveis legais.

#### 3.3 PARTICIPANTES

##### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos consecutivos admitidos nas UTIs por diagnóstico de sepse ou pacientes previamente admitidos por outras causas em até 24 horas do início do quadro.

A sepse foi definida de acordo com o consenso internacional do início do estudo (SINGER et al., 2016) como uma presença de infecção associada com pontuação  $\geq 02$  pontos no escore de SOFA.

##### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gravidez;
- Doença renal crônica (DRC) Estágio 5 em terapia de substituição renal (TSR);
- Avaliação perfusional inacessível (grave hipotermia; síndrome de Raynaud, doença arterial oclusiva periférica);
- Recusa do paciente a participar do estudo.

Após a seleção, os pacientes foram distribuídos em 2 grupos de acordo com a presença (grupo IRA) ou ausência de IRA (grupo não IRA).

O diagnóstico de IRA foi determinado utilizando os critérios do KDIGO: “aumento da CrS  $\geq 0,3$  mg/dl dentro de 48 horas; ou aumento da CrS  $\geq 1,5$  vezes o valor basal conhecido ou que se presume ter ocorrido dentro dos últimos 7 dias; ou DU  $< 0,5$  ml/kg/h por 6 horas” (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2012).

### 3.4 CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi calculada com base no estudo piloto e de dados epidemiológicos locais (MENEZES; et al., 2019). Assumindo uma mortalidade intra-hospitalar em 28 dias em torno de 45-50% e considerando que 40% do total destes pacientes apresentariam hipoperfusão periférica (TEC  $\geq 3$  segundos e/ou IPP  $< 1.4$ ) foi estimado uma amostra de 113 pacientes para encontrarmos um risco relativo (RR) de mortalidade de 2,0 vezes relacionada a anormalidades perfusionais, com um poder de amostra de 90%. O erro alfa escolhido foi de 0,05.

Em relação ao estudo comparativo com os pacientes sem injúria renal aguda, os resultados do estudo piloto demonstraram que estes perfazem em torno de 15% dos pacientes com sepse. Considerando que 8% destes pacientes apresentarão hipoperfusão periférica, nós estimamos que recrutando 28 pacientes dos pacientes sem injúria renal, atingiríamos um poder de 90% para alcançarmos um risco relativo da presença de hipoperfusão de 5 vezes em relação ao grupo com injúria renal aguda.

O cálculo amostral foi realizado usando a calculadora para análise de sobrevida entre 2 grupos (SCHOENFELD DA, 1983).

### 3.5 PROTOCOLO DO ESTUDO

Todos os pacientes elegíveis foram manejados com base em um protocolo local cujas recomendações se resumem em: 1) Avaliação dos sinais vitais, monitorização, suplemento de oxigênio com avaliação da necessidade de suporte ventilatório invasivo e implante de acesso venoso central e arterial (quando necessidade de droga vasoativa); 2) Investigação do foco infeccioso incluindo exame clínico, testes laboratoriais de sangue e culturas de possíveis focos, e exames de imagem; 3) Antibióticos de amplo espectro iniciados durante a 1 hora da admissão, dependendo da suspeita do foco; 4) Reposição volêmica de 30 ml/kg endovenosa com cristaloides administradas na primeira 1 hora. Reposição mantida até não ter resposta a elevação passiva dos membros ou ausência de variação respiratória no diâmetro da veia cava (Ultrassom Samsung Medison); 5) Se PAM  $< 65$  mmHg mantida mesmo após reposição volêmica,

norepinefrina era titulada até manutenção de PAM > 65 mmHg. Em casos de refratariedade, vasopressina era droga de escolha para associação com a noradrenalina.

## DADOS COLETADOS

O acesso aos pacientes ocorreu nas primeiras 24 horas da admissão na UTI ou do início do quadro de sepse em pacientes previamente admitidos por outras causas. As informações coletadas incluíram características demográficas, diagnóstico de admissão, foco de infecção e comorbidades. Dados clínicos e laboratoriais foram utilizados para o cálculo de escores de gravidade tais como “Acute Physiology and Chronic Health Evolution II” (APACHE II) e para evolução das disfunções orgânicas de acordo com o “Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA) nas primeiras 24 horas da admissão na UTI. Parâmetros hemodinâmicos (quando disponíveis), metabólicos e variáveis de perfusão periféricas foram coletados após a ressuscitação hemodinâmica, sendo estes últimos aferidos por 3 dias consecutivos. O balanço hídrico foi calculado com base no volume recebido (enteral e parenteral) menos o volume eliminado (diurese, perdas externas por meio de drenagens ou aspiração gástrica) (ACHEAMPONG; VINCENT, 2015; NEYRA et al., 2016) a cada 24 horas, por 72 horas (quando disponível). Dados referente a creatinina sérica e diurese (ml/kg/h) foram computados por 7 dias após o diagnóstico da sepse.

Para evitar possíveis interferências no tratamento, os intensivistas não tiveram acesso aos dados referentes a perfusão periférica.

Os pacientes tiveram um seguimento intra-hospitalar por um período de 28 dias do diagnóstico da sepse ou até sua alta hospitalar.

### 3.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PERFUSIONAL

A perfusão periférica foi mensurada utilizando a combinação do tempo de enchimento capilar (TEC) e do índice de perfusão periférica (IPP).

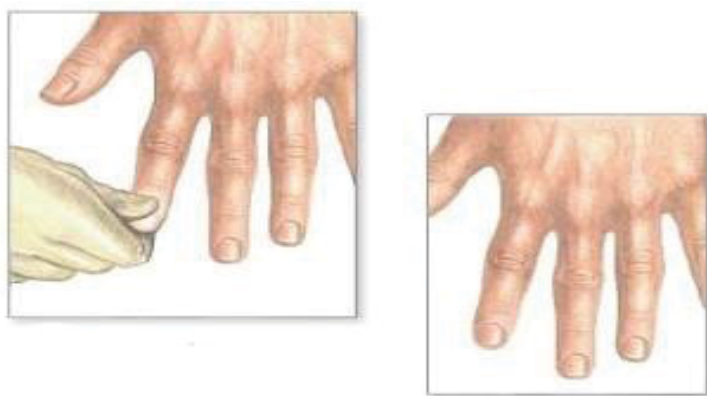
A coleta dos dados de perfusão periférica foi realizada somente por uma pessoa treinada (a pesquisadora principal). Essa foi realizada com o paciente em decúbito dorsal, posição supina e em membro que não estivesse com o acesso intra-arterial para medição de PAM. A temperatura ambiente mantida foi em 22°C.



### TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR:

O TEC foi mensurado por meio da aplicação de uma pressão na superfície ventral da falange distal do dedo, com intensidade aumentada até completo branqueamento local, e mantida por 10 segundos. O tempo de retorno para cor normal da pele foi registrado por meio de um cronômetro, sendo considerado anormal o tempo  $\geq 3$  segundos, como exemplificado na figura 2.

FIGURA 2 - TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR



FONTE: Monitorização não invasiva da perfusão (2016).

O valor de corte foi selecionado com base nos estudos ANDROMEDA-SHOCK em que um ponto de corte de  $TEC \leq 3$  segundos demonstrou efeitos similares ao protocolo padrão baseado na queda dos níveis séricos de lactato como meta pós ressuscitação hemodinâmica com fluido para redução da pontuação no escore de SOFA após 72 horas e mortalidade em 28 dias (HERNÁNDEZ et al., 2019); e no estudo de AIT-OUFELLA et al. (2014) o qual demonstrou que um ponto de corte de 2.4 segundos consegue prever desfechos em 14 dias com boa sensibilidade e especificidade.

O tempo de enchimento capilar foi mensurado dentro das primeiras 24 horas após a ressuscitação volêmica.

### ÍNDICE DE PERFUSÃO PERIFÉRICA:

O IPP, derivado do sinal plestimográfico fotoelétrico da oximetria de pulso, foi avaliado por meio do oxímetro de pulso (ELERA, Hubei, China), cujo valor numérico varia entre 0 e 20. Todos pacientes alocados no estudo, após um período de estabilização do sinal (em torno de 20 minutos), tiveram os valores de IPP avaliados no dedo indicador e anotados por 5 minutos dentro das primeiras 24 horas após ressuscitação inicial, e após 48 e 72 horas a

admissão na UTI ou do início do quadro de sepse em pacientes internados na UTI, admitidos por outras causas. Índices menores que 1.4 foram considerados anormais, valor com alta sensibilidade para determinar perfusão periférica anormal (HE et al., 2013; KLIJN et al., 2015; LIMA et al., 2002). Esta técnica está caracterizada na figura 3.

FIGURA 3 - ÍNDICE DE PERFUSÃO PERIFÉRICA



FONTE: Oxímetro Elera.

### 3.7 GRUPOS

Pacientes com sepse associada à presença (grupo IRA) ou ausência de injúria renal aguda (grupo não IRA).

Pacientes do grupo IRA com e sem hipoperfusão periférica.

### 3.8 DESENHOS DO ESTUDO

Este estudo foi composto de três desenhos distintos, a saber:

Transversal

Por meio desse desenho buscou-se:

- A. Comparar os valores de IPP e TEC aferidos nas primeiras 24 horas do diagnóstico de sepse pós ressuscitação com fluidos entre os grupos IRA e não IRA e,
- B. Correlacionar os valores de IPP com os valores de BH nas primeiras 24 horas do diagnóstico de sepse.

## Prospectivo

Comparar os valores de IPP e TEC pós ressuscitação com fluidos aferidos nas primeiras 24 horas do diagnóstico de sepse entre sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA.

## Retrospectivo longitudinal

Analisar a evolução temporal do IPP no grupo IRA, nos três primeiros dias do manejo em relação à mortalidade intra-hospitalar em 28 dias.

### 3.9 DESFECHOS

#### Desfechos primários:

- Prevalência de hipoperfusão periférica entre os grupos IRA e não-IRA.
- Avaliação das diferenças das taxas de mortalidade intra-hospitalar, observadas no período de 28 dias, entre pacientes do grupo IRA que evoluíram ou não com hipoperfusão periférica.

#### Desfechos secundários:

- Avaliação prognóstica seriada do IPP (24, 48 e 72 horas) em pacientes com IRA.
- Avaliar a existência de uma possível correlação entre BH e valores do IPP.
- Análise multivariada dos parâmetros de perfusão de perfusão periférica como preditores independentes.

## 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

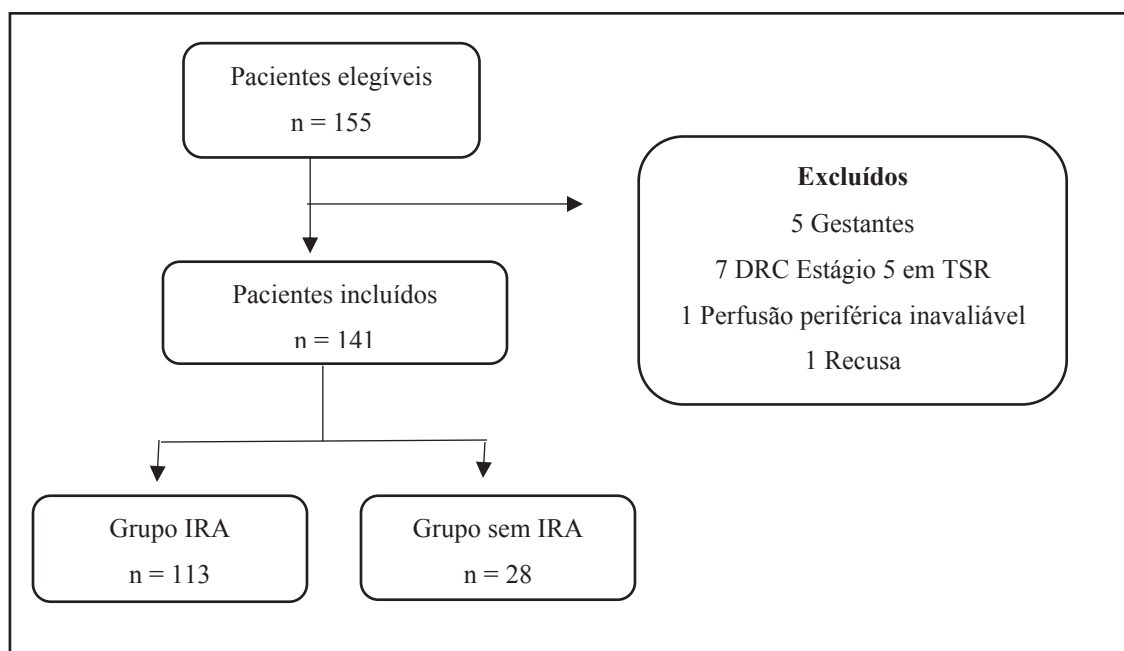
### 4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA E INFERENCIAL

Para a avaliação da normalidade da amostra foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram descritos por meio de média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto para dados não-paramétricos será utilizada mediana e amplitude interquartil. Proporções foram representadas por porcentagens. Para comparação dos dados paramétricos entre grupos independentes foi usado o teste t de *Student* para amostras independentes e para dados não paramétricos o teste Mann-Whitney. A prevalência de hipoperfusão periférica em pacientes com sepse com e sem injúria renal aguda e as taxas de mortalidade entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher. Para avaliação seriada da perfusão periférica entre os pacientes com sepse associada à injúria renal foi utilizado o modelo linear efeitos mistos sendo necessário uma transformação logarítmica (base 10) dos dados de IPP. O teste de Holm-Bonferroni foi posteriormente adicionado para correção devido às múltiplas comparações. Para a análise multivariada dos parâmetros de perfusão de perfusão periférica como preditores independentes foi utilizado um modelo de regressão logística. Testes de correlação entre variáveis contínuas de balanço hídrico e IPP foram realizados utilizando o teste de Spearman. Os dados foram analisados estatisticamente pelo programa “IBM SPSS Statistics 23” e os gráficos elaborados no “GraphPad Prism 6”.

## 5 RESULTADOS

No período de fevereiro a dezembro de 2019, um total de 141 pacientes foram incluídos no estudo após ressuscitação hemodinâmica com fluidos conforme demonstrado na figura 4. As características demográficas, laboratoriais e clínicas estão descritas na tabela 2.

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DO ESTUDO



FONTE: O autor (2020).

TABELA 2 - PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E CLÍNICOS PÓS RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA ENTRE PACIENTES COM E SEM INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA A SEPSE

Parâmetros	Todos n = 141	Grupo não IRA n = 28	Grupo IRA n = 113	Valor p
<b>Clínicos</b>				
Idade, média (DP), anos	55 (17)	50 (18)	57 (17)	0,086
Gênero, n (%)				0,670
Masculino	82 (58,2)	15 (53,6)	67 (59,3)	
Feminino	59 (41,8)	13 (46,4)	46 (40,7)	
Comorbidades, No. (%)				
Diabetes mellitus	24 (17)	4 (14,3)	20 (17,7)	0,785
Hipertensão	49 (34,8)	6 (21,4)	43 (38,1)	0,122
Doença renal crônica	13 (9,2)	0 (0)	13 (11,5)	0,071
Falência cardíaca	21 (14,9)	2 (7,1)	19 (16,8)	0,249
Falência hepática	8 (5,7)	3 (10,7)	5 (4,4)	0,195
Doença cerebral vascular	7 (5)	2 (7,1)	5 (4,4)	0,626
Doença pulmonar crônica	23 (16,3)	2 (7,1)	21 (18,6)	0,250
Câncer	27 (19,1)	4 (14,3)	23 (20,4)	0,596
Imunossupressão	28 (19,9)	8 (28,6)	20 (17,7)	0,197

Parâmetros	Todos n=141	Grupo não IRA n = 28	Grupo IRA n=113	Valor p
<b>Foco infecção, No. (%)</b>				
Respiratório	66 (46,8)	15 (53,6)	51 (45,1)	0,527
Abdominal	38 (27,7)	4 (14,3)	34 (30,1)	0,099
Urinário	16 (11,3)	1 (3,6)	15 (13,3)	0,195
Outros	21 (15,6)	8 (28,6)	14 (12,4)	0,044*
<b>Culturapositiva, No. (%)</b>	76 (53,9)	12 (42,9)	64 (56,6)	0,210
<b>Hemocultura positiva, No. (%)</b>	42 (29,8)	9 (32,1)	33 (29,2)	0,819
<b>Escore e biomarcadores</b>				
SOFA escore, média (DP) <sup>a</sup>	10 (4)	8 (3)	11 (4)	0,001**
APACHE II escore, média (DP) <sup>b</sup>	24 (8)	18 (6)	25 (7)	0,000**
PCR, média (DP), mg/dl*	16 (11)	16(8)	17 (11)	0,728
Procalcitonina, No.	105	20	85	
Mediana (AIQ), ng/ml	3,4 (1-17)	2,3 (0,9-15)	4 (1,5-18)	0,114
Creatinina, Mediana (AIQ), mg/dl	1,4 (0,8-2,8)	0,8 (0,6-1,0)	1,7 (1,0-3,3)	0,000**
Ureia, Mediana (AIQ), mg/dl	83 (41-114)	44 (29-64)	81 (44-122)	0,000**
<b>Dados hemodinâmicos pós ressuscitação</b>				
PAM, média (DP), mmHg	86 (20)	87 (15)	86 (21)	0,689
FC, média (DP), /min	95 (22)	93 (16)	96 (24)	0,556
ScvO <sub>2</sub> , No. / mediana (AIQ), %	76/ 73 (67-78)	12/ 72 (62-78)	64/72(68-78)	0,554
Pv-aCO <sub>2</sub> , No. / média (DP), mmHg	70/ 7 (4)	9/ 5 (3)	61/7 (4)	0,196
Lactato arterial, mediana (AIQ), mmol/L	2,0 (1,4-2,9)	1,7 (1,2-2)	2,1 (1,5-3)	0,008**
Diurese, mediana (AIQ), ml/kg/h	0,6 (0,29-1,1)	0,7 (0,6-1,3)	0,6 (0,2-1,1)	0,021*
<b>Uso de DVA, No. (%)</b>	103 (73)	14 (50)	89 (79)	0,004**
<b>Dose noradrenalina, mediana (AIQ), µg/kg/min</b>	0,3 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,6)	0,660
<b>Uso de Vasopressina, No. (%)</b>	30 (21,3)	3 (10,7)	27 (23,9)	0,196

FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05 \*\*p < 0,01.

NOTA: Outros focos de infecção: pele (n=12), infecção hematológica (n=4), artrite séptica (n=1), SNC (n=4).

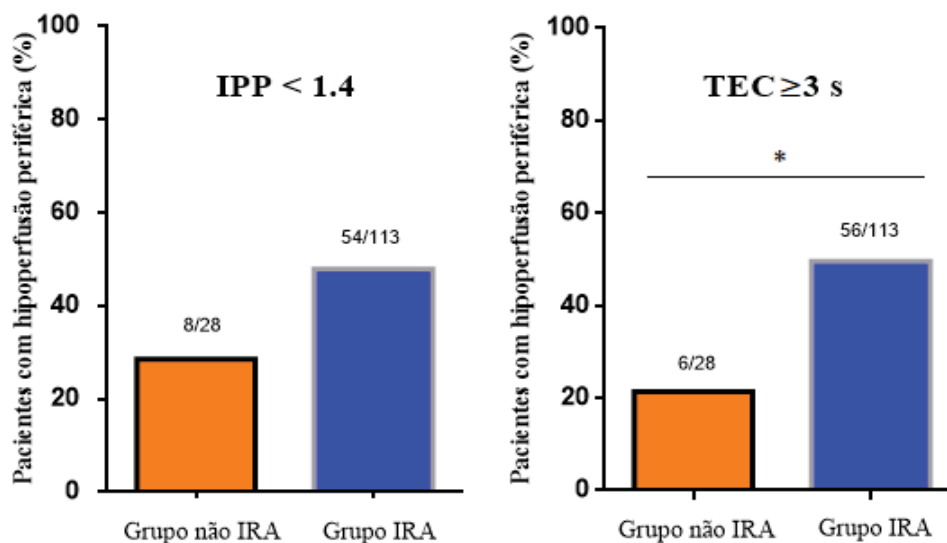
Como pode ser observado na tabela 2, a avaliação da população como um todo demonstra uma heterogeneidade de pacientes, típica de pacientes com sepse. Não houve diferença entre os grupos em relação a idade, sexo, comorbidades, a respeito dos principais focos infecciosos (respiratório e abdominal), biomarcadores. No entanto, pacientes do grupo IRA apresentaram maiores pontuações nos escores de gravidade APACHE II e no SOFA, menor diurese nas primeiras 24 horas e níveis de lactato mais elevados após a ressuscitação hemodinâmica com fluidos e necessitaram de mais droga vasoativa que os pacientes em IRA. Ambos os grupos foram considerados “macro hemodinamicamente ressuscitados” durante a avaliação perfusional periférica.

## 5.1 HIOPERFUSÃO PERIFÉRICA NA ASSOCIAÇÃO SEPSE-IRA

A figura 5 demonstra a comparação das anormalidades perfusionais periféricas (IPP < 1.4 e TEC ≥ 3 segundos) entre os grupos IRA e não-IRA após ressuscitação hemodinâmica, nas

primeiras 24 horas do diagnóstico da sepse. Como pode ser observado, não houve diferenças de prevalência entre os grupos, de hipoperfusão periférica, quando analisadas pelo método IPP. Já em relação ao TEC houve diferença estatisticamente significantes entre os grupos, sendo que o grupo IRA apresentou maior prevalência de hipoperfusão medida por esse método.

FIGURA 5- PREVALÊNCIA DE ANORMALIDADES PERFUSIONAIS PERIFÉRICAS PÓS-RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA NAS PRIMEIRAS 24 HORAS DO DIAGNÓSTICO DE SEPSE ENTRE O GRUPOS IRA E NÃO IRA



FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05.

Apesar da existência de uma associação relacionando a hipoperfusão medida pelo TEC e presença de IRA na análise bivariada, quando realizado um ajuste na análise multivariada, pela presença ou não do uso de drogas vasoativas, a significância dessa associação deixou de existir (tabela 3).

TABELA 3 – ANÁLISE MULTIVARIADA: PRESENÇA DE IRA E TEC NA SEPSE

	Bivariada			Multivariada		
	Odds Ratio	IC 95%	Valor p	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
TEC	3,602	1,359-9,551	0,010*	2,613	0,932-7,328	0,068
DVA	3,708	1,558-8,827	0,003**	2,729	1,089-6,823	0,032*

FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05 \*\*p < 0,01.

A mortalidade intra-hospitalar em ambiente intensivo observada nos primeiros 28 dias do diagnóstico da sepse correspondeu a 49% (69/141) cujas causas foram choque refratário (43%), suspensão de suporte avançado/ admissão em cuidados paliativos (27%), disfunção

múltipla de órgãos (22%) e piora da doença de base (7%). Dos pacientes pertencentes ao grupo IRA, essa taxa correspondeu a 55% (62/113) contrastando com as taxas do grupo não IRA de 25% (7/28) ( $p < 0,01$ ). As características demográficas, laboratoriais e clínicas dos sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA estão descritas na tabela 4.

TABELA 4— PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS, LABORATORIAIS E CLÍNICOS GRUPO IRA  
COMPARAÇÃO ENTRE SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

Parâmetros	Grupo IRA n=113	Sobreviventes n=51	Não sobreviventes n = 62	Valor p
<b>Clínicos</b>				
Idade, média (DP), anos	57 (17)	53 (16)	59 (18)	0,069
Gênero, n (%)				0,125
Masculino	67 (59,3)	26 (51)	41 (66,1)	
Feminino	46 (40,7)	25 (49)	21 (33,9)	
Comorbidades, No. (%)				
Diabetes mellitus	20 (17,7)	7 (13,7)	13 (21)	0,336
Hipertensão	43 (38,1)	14 (27,5)	29 (46,8)	0,051
Doença renal crônica	13 (11,5)	3 (5,9)	10 (16,1)	0,138
Falência cardíaca	19 (16,8)	9 (17,6)	10 (16,1)	1,000
Falência hepática	5 (4,4)	2 (3,9)	3 (4,8)	1,000
Doença cerebral vascular	5 (4,4)	2 (3,9)	3 (4,8)	1,000
Doença pulmonar crônica	21 (18,6)	8 (15,7)	13 (21)	0,628
Câncer	23 (20,4)	7 (13,7)	16 (25,8)	0,159
Imunossupressão	20 (17,7)	10 (19,6)	10 (16,1)	0,631
<b>Foco infecção, No. (%)</b>				
Respiratório	51 (45,1)	20 (39,2)	31 (50)	0,262
Abdominal	34 (30,1)	15 (29,4)	20 (32,3)	0,839
Urinário	15 (13,3)	10 (19,6)	5 (8,1)	0,096
Outros	14 (12,4)	6 (11,8)	8 (12,9)	1,000
<b>Culturapositiva, No. (%)</b>	64 (56,6)	31 (60,8)	33 (53,2)	0,451
<b>Hemocultura positiva, No. (%)</b>	33 (29,2)	10 (19,6)	23 (37,1)	0,061
<b>Escores e biomarcadores</b>				
SOFA escore, média (DP) <sup>a</sup>	11 (4)	9 (4)	12 (3)	0,000**
APACHE II escore, média (DP) <sup>b</sup>	25 (7)	21 (7)	28 (6)	0,000**
PCR, média (DP), mg/dl*	17 (11)	17 (11)	17 (11)	0,891
Procalcitonina, No.	85	36	49	
Mediana (AIQ), ng/ml	4 (1,5-18)	2,8 (1,5-13)	5,5 (1,5-22)	0,375
Creatinina, Mediana (AIQ), mg/dl	1,7 (1,0-3,3)	1,4 (0,9-2,9)	2,2 (1,0-3,5)	0,050
Ureia, Mediana (AIQ), mg/dl	81 (44-122)	59 (38-112)	95 (57-133)	0,000**
<b>Dados hemodinâmicos pós ressuscitação</b>				
PAM, média (DP), mmHg	86 (21)	86 (15)	86 (25)	0,930
FC, média (DP), /min	96 (24)	91 (22)	101 (24)	0,029*
ScvO <sub>2</sub> , No. / mediana (AIQ), %	64/72 (68-78)	20/74 (71-76)	44/72 (66-79)	0,345
Pv-aCO <sub>2</sub> , No. / média (DP), mmHg	61/7 (4)	20/6 (3)	42/7 (4)	0,060
Lactato arterial, No. / mediana (AIQ), mmol/L	2,1 (1,5-3)	1,9 (1,4-2,7)	2,3 (1,7-3,5)	0,061
Diurese, mediana (AIQ), ml/kg/h	0,6 (0,2-1,1)	0,6 (0,3-1,3)	0,6 (0,2-1,1)	0,316
<b>Uso de DVA, No. (%)</b>	89 (79)	36 (40,4)	53 (59,3)	0,066
<b>Dose noradrenalina, mediana (AIQ), µg/kg/min</b>	0,2 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,2)	0,4 (0,2-0,7)	0,000**
<b>Uso de Vasopressina, No. (%)</b>	27 (23,9)	4 (7,8)	23 (37,1)	0,000**
<b>Hemodiálise durante internação*, No. (%)</b>	11 (9,7)	2 (3,9)	9 (14,5)	0,108

FONTE: O autor (2020).

NOTA: \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ .

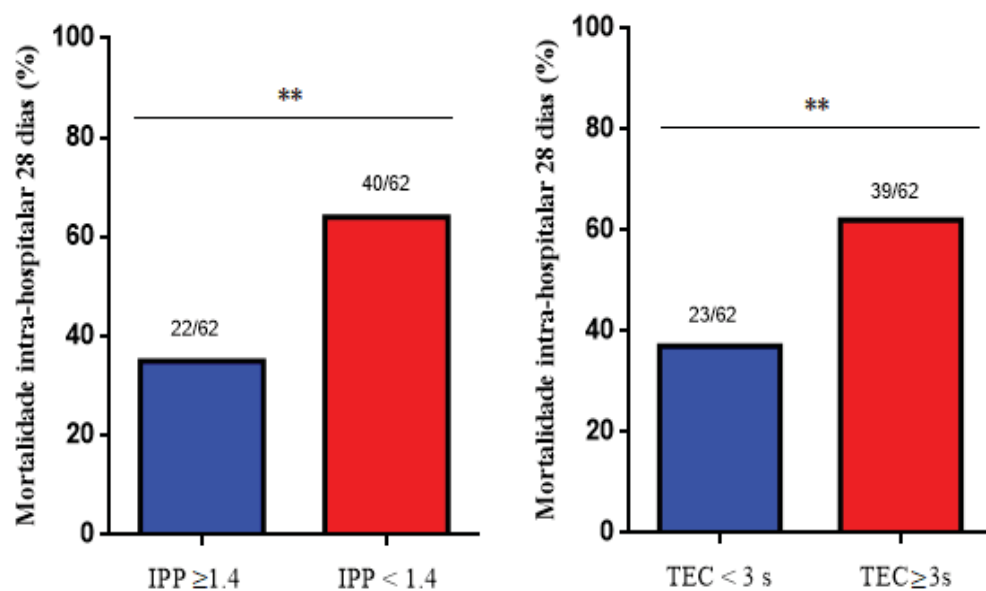


Como pode ser observado, não houve diferença estatisticamente relevante entre sobreviventes e não sobreviventes em relação a idade, sexo, presença de comorbidades, foco de infecção, biomarcadores inflamatórios, níveis de lactato, necessidade de terapia de substituição renal e parâmetros hemodinâmicos pós ressuscitação volêmica. Contudo, pode-se verificar que os pacientes não sobreviventes apresentavam escores de gravidade (APACHE II e SOFA) com pontuações elevadas no primeiro dia de avaliação, necessitaram de maiores doses de noradrenalina e maior uso de vasopressina e apresentavam-se com frequência cardíaca mais elevada na avaliação pós ressuscitação hemodinâmica.

## 5.2 MORTALIDADE GRUPO IRA ASSOCIADA A ANORMALIDADES PERFUSIONAIS

Por meio da comparação entre sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA verificou-se que pacientes com hipoperfusão periférica tanto pelo  $TEC \geq 3$  segundos (RR 1,96; IC 95% 1,25-3,08) quanto pelo  $IPP < 1.4$  (RR 1,98; IC 95% 1,37-2,86) apresentaram uma maior taxa de mortalidade intra-hospitalar em 28 dias, conforme demonstrado na figura 6.

FIGURA 6 – TAXAS DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM 28 DIAS ENTRE SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES DO GRUPO IRA



FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*\*p < 0,01.

A análise multivariada demonstrou que tanto o TEC como o IPP corresponderam a fatores de risco independentes para predição de mortalidade intra-hospitalar em 28 dias conforme demonstrado nas tabelas 5 e 6.

TABELA 5 – ANÁLISE MULTIVARIADA PROGNÓSTICA COM IPP

	Bivariada			Multivariada		
	Odds Ratio	IC 95%	Valor p	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
<b>IPP &lt; 1.4</b>	4,805	2,147-10,753	0,000**	2,969	1,236-7,134	0,015*
<b>SOFA</b>	1,213	1,081-1,360	0,001**	1,119	0,978-1,281	0,102
<b>Ureia</b>	1,009	1,001-1,016	0,020*	1,007	0,999-1,015	0,099
<b>Lactato</b>	1,402	1,052-1,869	0,021*	1,147	0,830-1,584	0,407
<b>FC</b>	1,018	1,002-1,035	0,031*	1,011	0,991-1,030	0,283

FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05 \*\*p < 0,01.

TABELA 6 – ANÁLISE MULTIVARIADA PROGNÓSTICA COM TEC

	Bivariada			Multivariada		
	Odds Ratio	IC 95%	Valor p	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
<b>TEC ≥ 3 s</b>	3,391	1,559-7,379	0,002**	2,969	1,236-7,134	0,015*
<b>SOFA</b>	1,213	1,081-1,360	0,001**	1,119	0,978-1,281	0,102
<b>Ureia</b>	1,009	1,001-1,016	0,020*	1,007	0,999-1,015	0,099
<b>Lactato</b>	1,402	1,052-1,869	0,021*	1,147	0,830-1,584	0,407
<b>FC</b>	1,018	1,002-1,035	0,031*	1,011	0,991-1,030	0,283

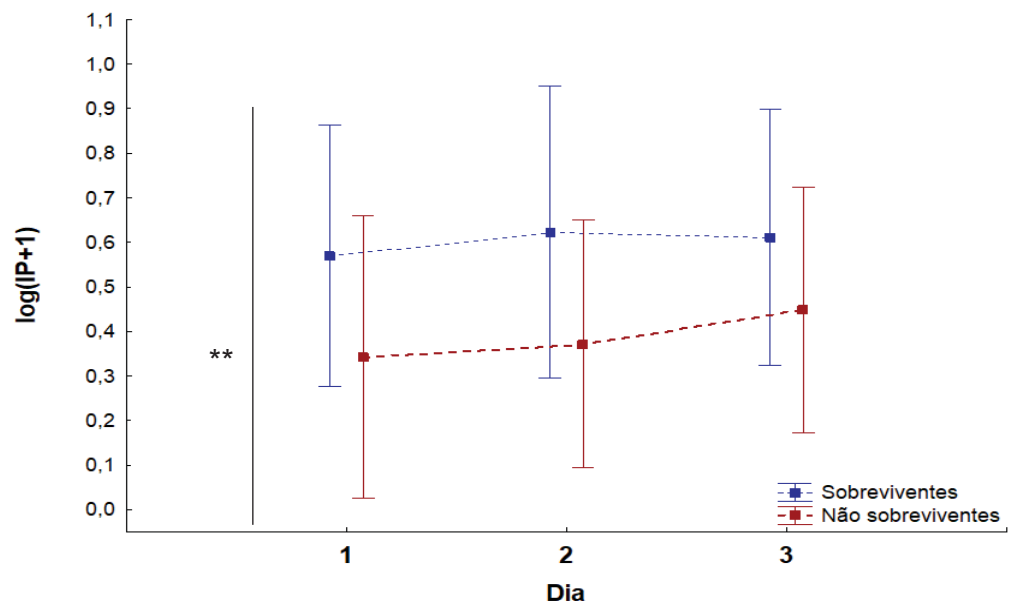
FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05 \*\*p < 0,01.

### 5.3 AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA TEMPORAL DO IPP NO GRUPO IRA

Como demonstrado na figura 7, uma análise seriada, realizada nos 3 primeiros dias do diagnóstico da sepse, foi realizada utilizando os valores do IPP entre sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA. Não houve interação entre os dias e entre o grupo (p = 0,430). Para ambos os grupos não houve alteração significativa do IPP ao longo do tempo (intragrupo) (p = 0,329). Entretanto, na análise intergrupos houve diferenças significativas nos 3 dias avaliados (p < 0,001).

FIGURA7 - AVALIAÇÃO SERIADA DO IPP NAS PRIMEIRAS 72 HORAS DO DIAGNÓSTICO DE SEPSE NO GRUPO IRA



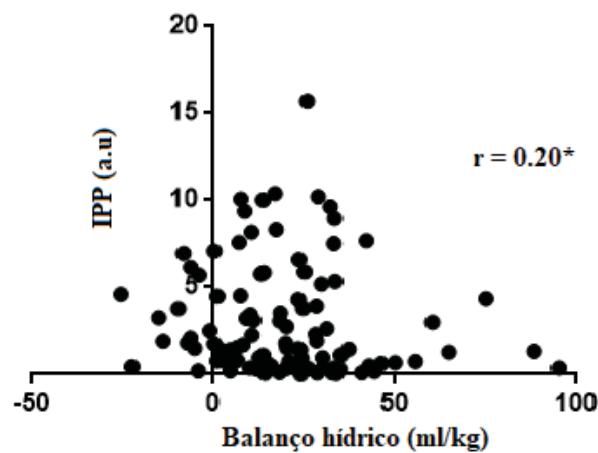
FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*\*p < 0,01.

#### 5.4 CORRELAÇÃO ENTRE BALANÇO HÍDRICO E IPP

A figura 8 demonstra que no grupo com IRA houve uma correlação negativa fraca, porém estatisticamente significativa, entre os valores do IPP pós ressuscitação com fluidos com o balanço hídrico das primeiras 24 horas do diagnóstico da sepse.

FIGURA 8- CORRELAÇÃO ENTRE BALANÇO HÍDRICO E VALORES DO IPP APÓS RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA GRUPO IRA PRIMEIRAS 24 HORAS



FONTE: O autor (2020).

NOTA: \*p < 0,05.

## 6 DISCUSSÃO

O acometimento funcional de órgãos e sistemas secundários à infecção representa a essência conceitual da sepse (SINGER; et al., 2016). Entre os órgãos mais afetados, encontram-se os rins, e a progressão para injúria renal aguda se correlaciona consideravelmente com o aumento de mortalidade (BAGSHAW et al., 2007; BOUCHARD et al., 2015; HOSTE et al., 2015; UCHINO et.al, 2005). Os resultados desse estudo corroboraram tais achados da literatura ao demonstrar que os pacientes com essa disfunção apresentaram mais que o dobro de mortalidade em 28 dias comparado ao grupo sem IRA. Adicionalmente, ocorre acúmulo de evidências demonstrando o papel dos distúrbios microcirculatórios na origem e progressão das disfunções orgânicas associadas a sepse. No que concerne à avaliação da perfusional periférica, seu potencial diagnóstico e terapêutico possui grande potencial para auxiliar no manejo clínico dessas disfunções, e em especial a renal. Nesse sentido, esse é o primeiro estudo a verificar de forma abrangente e direcionada uma possível associação entre as alterações perfusionais periféricas e a IRA associada à sepse.

As alterações microcirculatórias ocorridas na sepse, além de representarem marcadores de prognóstico independentes (DE BACKER et al., 2002, 2013; SAKR et al., 2004; OSPINA-TASCON et al., 2010; PANNU et al. 2011; TRZECIAK et al., 2007), se configuram parte dos mecanismos fisiopatológicos atribuídos às disfunções orgânicas, tais como a renal (PEERAPORN RATANA et al., 2019; POSTON; KOYNER, 2019). No entanto, até o momento não existiam evidências claras na literatura demonstrando esta possível ligação entre os distúrbios microvasculares, mensuráveis através de métodos à beira de leito, com o diagnóstico da associação SEPSE-IRA. Para testar tal hipótese, este trabalho verificou se pacientes com IRA poderiam apresentar uma maior prevalência de hipoperfusão periférica. Nossos resultados demonstraram que em pelo menos um dos métodos de avaliação perfusional periférica (TEC) houve uma diferença significativa entre os grupos (com e sem IRA). Considerando que a infusão de catecolaminas influencia comprovadamente a perfusão periférica na ponta dos dedos (RASMY et al., 2015), foi verificada qual a possível participação do uso de noradrenalina nesse achado. Para tal, a diferença da hipoperfusão medida pelo TEC foi ajustada pelo uso de drogas vasoativas na análise multivariada. Dessa maneira, a associação perdeu efeito significativo, sugerindo que o uso das drogas vasoativas interfere claramente na existência de hipoperfusão periférica pós ressuscitação hemodinâmica na IRA, tornando a medida do TEC uma variável acoplada (variável de confusão).

Apesar de estudos pré-clínicos demonstrarem robustamente a associação de distúrbios microcirculatórios e o desenvolvimento da injúria renal aguda atribuída a sepse (CHVOJKA et al., 2008; SEELY et al., 2011) nossos resultados não corroboraram esses achados em seres humanos após a ressuscitação hemodinâmica. Uma possível explicação para tal inexistência de associação são as diferenças de estrutura anátomo-fisiológica microvascular renal e cutâneas (GUERCI; ERGIN; INCE, 2017; KLIJN et al., 2008; ROUSTIT; CRACOWSKI, 2013). Tais diferenças são potencializadas por desiguais mediadores vasoativos atuando na homeostase local dos diferentes órgãos e tecidos, sendo a microcirculação renal dependente de derivados do óxido nítrico balanceado com a atuação da angiotensina II, enquanto a cutânea dependem principalmente dos derivados do citocromo p450 e neuropeptídios (GUERCI; ERGIN; INCE, 2017; MENEZES; et al., 2018; POST et al., 2017; ROUSTIT; CRACOWSKI, 2013). De maneira curiosa, contradizendo nossos resultados, um estudo de Brunauer et al. (2016) demonstrou correlações positivas entre a hipoperfusão cutânea e o tônus vascular de outros órgãos, incluindo o rim, em pacientes nas fases iniciais do choque séptico, apesar das diferenças anátomo-fisiológicas citadas.

Poderia, ainda, se argumentar que a sepse é uma síndrome com alterações circulatórias dinâmicas, e que a medida da perfusão periférica tem significado clínico diverso na dependência do momento da avaliação, a saber, qual o grau de coerência hemodinâmica. Dessa maneira, tal fato poderia explicar a possível ausência de diferenças entre os grupos por uma possível interferência do tempo de avaliação em cada paciente. Entretanto, para reduzir esse viés comparativo, nosso trabalho selecionou o mesmo momento de comparação para ambos os grupos (após a ressuscitação hemodinâmica e dentro das primeiras 24 horas). Dessa maneira, essa não parece ser a explicação dos achados.

Entretanto, vale salientar que nesse estudo foi observada semelhante prevalência de hipoperfusão periférica entre os grupos com e sem IRA em um único momento de avaliação, apesar de ser semelhante em todos os pacientes. Em virtude das observações desse estudo não terem sido realizadas de forma seriada, não é possível afirmar, entretanto, se aqueles pacientes que possuíam alterações perfusionais periféricas tinham maior risco de evolução para o surgimento de injúria renal aguda posteriormente. Curiosamente, um estudo muito recente reforça essa hipótese. Wiersema et al. (2020) demonstrou que um TEC prolongado, entre outros achados clínicos, é um marcador precoce de desenvolvimento de IRA em pacientes criticamente enfermos. Portanto, são necessários novos estudos, de maneira evolutiva em pacientes com sepse, para avaliar o potencial em estimar o risco de surgimento de disfunção renal.

Vários estudos robustos em seres humanos evidenciam o valor dos métodos de avaliação da perfusão periférica e microcirculação à beira de leito como preditores de desfechos na sepse (SANTOS et al., 2019). Essa capacidade de avaliação prognóstica na sepse foi também demonstrada, quanto aos métodos utilizados nesse estudo (TEC e IPP), pelos estudos recentes de He et al., (2013) Rasmy et al. (2015) Bourcier et al. (2016) e Lara et al. (2017). Ratificando esses achados prévios, nosso estudo demonstrou, de forma mais específica no contexto da associação SEPSE-IRA, que a constatação de hipoperfusão periférica, utilizando ambos os métodos de avaliação, se mostrou um marcador prognóstico independente para mortalidade. Em virtude da injúria renal aguda ser uma síndrome de compreensão incompleta na sepse (PEERAPORN RATANA et al., 2019), com biomarcadores imprecisos (DARMON; HOSTE; SCHETZ, 2020) e com poucos instrumentos à disposição para acompanhamento, é interessante apontar, baseado nesses resultados, que a avaliação perfusional periférica poderia auxiliar o nefrologista e o clínico na análise prognóstica e manejo desses pacientes.

Dentre as possíveis explicações para a interação prognóstica entre as alterações perfusionais periféricas e a injúria renal aguda associadas a sepse são os efeitos da ativação adrenérgica nesses órgãos tanto pelo sistema nervoso autônomo quanto pela utilização das drogas vasoativas no seu manejo. Já nas fases iniciais da sepse, a atuação da noradrenalina implica em reduções de fluxo microvascular cutâneo (LIMA; BAKKER, 2012). O IPP representa um método com boa sensibilidade para avaliação de respostas adrenérgicas (RASMY et al., 2015b). Adicionalmente, esse mediador vasoativo age na vasculatura renal determinando alterações no fluxo renal, redução das taxas de filtração glomerular, aumento na reabsorção tubular de sódio, água e outros íons e da liberação de renina (KANNAN et al., 2014; SCHLAICH, 2018). Nesse sentido essas alterações perfusionais contribuiriam para o estado hipoxêmico agravando a disfunção orgânica. Evidências robustas corroboram tal hipótese ao demonstrar associação entre altas doses de drogas vasoativas com disfunções orgânicas e mortalidade (ANDREIS; SINGER, 2016; AUCHET et al., 2017; FERREIRA; BISSELL, 2018). Outra razoável explicação é baseada nas alterações de reatividade microvascular, derivada de diversos mediadores, que acometem tanto a pele (MENEZES et al., 2018) como os rins (GUERCI; ERGIN; INCE, 2017; SPRAGUE; KHALIL, 2009) na sepse. A baixa responsividade microvascular parece contribuir para a hipoperfusão tecidual, progressão do acometimento funcional orgânico e pior prognóstico (DOERSCHUG et al., 2007) No entanto, novos estudos são necessários para testar tais hipóteses.

Além do achado prognóstico precoce da avaliação perfusional na associação SEPSE-IRA, de forma inédita na literatura, este trabalho evidenciou que a reduzida perfusão periférica

dos pacientes mantém seu valor preditivo nas primeiras 72 horas do desenvolvimento da síndrome, assim sugerindo que o IPP pode ser utilizado dentro desse período com segurança. Nessa avaliação, vale salientar que o apenas o IPP foi incluído nesse protocolo devido a se caracterizar variável contínua, diferente do TEC, que foi considerado aqui apenas como variável dicotômica. Entretanto, novos estudos são sugeridos utilizando esse protocolo de avaliação seriada também com o TEC como variável contínua na sepse, a fim de verificar se este método também possui boa predição seriada como o IPP. De forma muito interessante e diferindo dos nossos resultados, Sakr e colaboradores (2004) realizaram uma avaliação seriada de vasos sublinguais de pacientes com choque séptico e observaram que as diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes ocorreram somente após o 2º dia de avaliação. Entre as possíveis explicações para tal divergência é a opção do método de avaliação perfusional periférica, pois além de terem diferenças operacionais claras (HASANIN; MUKHTAR; NASSAR, 2017), também há diferentes mediadores vasoativos entre os tecidos sublinguais e cutâneo (ADDOR et al., 2008; ROUSTIT; CRACOWSKI, 2013) que resultam em graus de comprometimento desiguais, gerando disparidades do fluxo sanguíneo regional entre tecidos (ASSUNCAO; et al., 2015). De fato, um estudo importante não encontrou correlação significativa entre a perfusão cutânea e sublingual em pacientes com sepse, corroborando essa hipótese (BOERMA et al., 2008). Dessa forma, é plausível admitir que os danos microvasculares encontrados entre diferentes tecidos apresentem diferentes significados fisiopatológicos, apesar de sua semelhança do ponto de vista clínico em relação ao prognóstico.

Apesar da ressuscitação volêmica ser um dos grandes pilares no manejo da sepse (RHODES et al., 2017) evidências recentes demonstram que uma reposição de fluidos excessiva e persistente resulta em agravamento de disfunções orgânicas e aumento do risco de mortalidade (ACHEAMPONG; VINCENT, 2015; BOYD et al., 2011). Distúrbios ventilatórios, aumento da pressão intra abdominal, exacerbação de coagulopatias, edema cerebral, sobrecarga cardíaca e injúria renal aguda exemplificam os efeitos deletérios do acúmulo tissular inapropriado de líquidos (JAFEE; HODGINS; MCGEE, 2018). A sobrecarga de fluidos, seja por reposição excessiva ou por redução de perdas, é espelhada por um balanço hídrico positivo e normalmente é regulado pelos rins (ROUMELIOTI et al., 2018). O balanço hídrico positivo também determina congestão do sistema venoso que este por sua vez pode prejudicar o gradiente perfusional capilar adequado para o fluxo microcirculatório normal, sugerindo um ciclo vicioso de dano (GLASSFORD; BELLOMO, 2018). Tal hipótese foi sugerida na sepse em estudo prévio no qual pacientes com elevada pressão venosa central (PVC) apresentavam pior perfusão microcirculatória sublingual (VELLINGA; INCE;

BOERMA, 2013) Desta maneira, também seria interessante hipotetizar se o balanço hídrico poderia ser um fator de ligação que associaria a hipoperfusão periférica e o prognóstico em pacientes com a associação SEPSE-IRA, visto a importância atribuída aos danos microvasculares na fisiopatologia da síndrome. Entretanto, até o momento, esta hipótese não havia sido verificada. Buscando avaliar os efeitos do acúmulo de fluidos na microcirculação periférica, nossos resultados demonstraram assim uma correlação negativa fraca, porém significativa, entre o balanço hídrico e os valores do IPP entre pacientes com IRA nas primeiras 24 horas do diagnóstico da sepse. Isto sugere fortemente uma possível participação, ao menos parcial, da congestão venosa na hipoperfusão periférica. Entretanto, novos estudos mensurando valores de PVC devem ser realizados para confirmar essa proposição.

Esse estudo apresenta limitações que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, nossas observações foram realizadas em apenas um centro, sendo necessária a confirmação por meio de um estudo multicêntrico. Em segundo lugar, a avaliação dos efeitos do balanço hídrico e o fluxo perfusional periférico foram observados somente com dados das primeiras 24 horas, limitando dessa maneira conclusões a respeito da evolução temporal dessa associação. Em terceiro, o desenho proposto foi não intervencional, dessa forma a associação entre a hipoperfusão periférica entre os pacientes com a associação SEPSE-IRA com a mortalidade não prova sua relação causal, apesar dessa hipótese ser muito sugerida pela literatura. Em quarto, apesar da nossa amostra ter sido realizada de forma consecutiva essa foi representada em sua maioria por choque séptico, limitando dessa maneira nossos achados para quadros leves da síndrome. Finalmente, o tempo incerto do início da sepse antes da admissão na UTI limita a extrapolação dos nossos achados para outros ambientes fora das unidades de terapia intensiva.

## **7 CONCLUSÕES**

1. Foram encontradas diferenças de hipoperfusão periférica entre pacientes que evoluíram ou não com a Injúria Renal Aguda associada a Sepse. Entretanto, é plausível que isso tenha ocorrido em decorrência do uso de drogas vasoativas. Adicionalmente, de forma marcante a presença dessas anormalidades perfusionais periféricas demonstram ser importantes marcadores prognósticos na associação SEPSE-IRA.
2. A avaliação perfusional periférica demonstra potencial em discriminar sobreviventes e não sobreviventes do grupo IRA no seguimento das primeiras 72 horas do diagnóstico de sepse.
3. O balanço hídrico possivelmente influencia negativamente a perfusão periférica na associação SEPSE-IRA.



4. Nossos resultados suportam a utilização da perfusão periférica como avaliação prognóstica na associação SEPSE-IRA.

## REFERÊNCIAS

- ACHEAMPONG, A.; VINCENT, J. L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2015.
- ADDOR, G. et al. A comparative study of reactive hyperemia in human forearm skin and muscle. **Physiological Research**, v. 57, n. 5, p. 685–692, 2008.
- ADHIKARI, N. K. J. et al. Critical care and the global burden of critical illness in adults. **The Lancet**, v. 376, n. 9749, p. 1339–1346, 2010.
- AIT-OUFELLA, H. et al. Capillary refill time exploration during septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 7, p. 958–964, 2014.
- AKSU, U.; DERMISI, C.; INCE, C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide. **Contrib Nephrol**, v. 174, p. 119–128, 2011.
- ANDREIS, D. T.; SINGER, M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 9, p. 1387–1397, 2016.
- ARIMA, S. Role of Angiotensin II and Endogenous Vasodilators in the Control of Glomerular Hemodynamics. **Clin Exp Nephrol**, v. 7, n. 3, p. 172–8, 2003.
- ASSUNCAO, M. et al. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. **Einstein (São Paulo, Brazil)**, v. 13, n. 3, p. 441–447, 2015.
- AUCHET, T. et al. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 1, p. 43, 2017.
- BAGSHAW, S. et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. **Crit Care**, v. 9, n. 6, p. R700–R709, 2005.
- BAGSHAW, S. M. et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: Clinical characteristics and outcomes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 3, p. 431–439, 2007.
- BAGSHAW, S. M. S. et al. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 5, p. 871–881, 2009.
- BEALE, R. et al. Promoting global research excellence in severe sepsis (PROGRESS): Lessons from an international sepsis registry. **Infection**, v. 37, n. 3, p. 222–232, 2009.
- BOERMA, E. et al. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. **Crit Care**, v. 35, n. 4, p. 1055–60, 2007.

BOERMA, E. C. et al. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: A prospective observational study. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 7, p. 1294–1298, 2008.

BOERMA, E. C. et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: A double-blind randomized placebo controlled trial. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 1, p. 93–100, 2010.

BOIVIN, V. et al. Immunofluorescent imaging of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat kidney. **Kidney International**, v. 59, p. 515–531, 2001.

BOUCHARD, J. et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n. 8, p. 1324–1331, 2015.

BOURCIER, S. et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 63, 2016.

BOYD, J. H. et al. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 259–265, 2011.

BRAVERMAN, I. M. The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and microanatomical organization. **Microcirculation**, v. 4, n. 3, p. 329–340, 1997.

BRENNER, M. et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. **Chest**, v. 98, n. 1, p. 170–179, 1990.

BRUNAUER, A. et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. **Journal of Critical Care**, v. 35, p. 105–9, 2016.

CALZAVACCA, P.; MAY, C. N.; BELLOMO, R. Glomerular haemodynamics, the renal sympathetic nervous system and sepsis-induced acute kidney injury. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 12, p. 2178–2184, 2014.

CECCONI, M. et al. Sepsis and septic shock. **The Lancet**, v. 392, n. 10141, p. 75–87, 2018.

CHELAZZI, C. et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2015.

CHVOJKA, J. et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. **Critical Care**, v. 12, n. 6, p. 1–8, 2008.

COBERT, J.; SCHMIDT, E. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. **Clin J Am Soc Nephrol chest Med**, v. 37, n. 2, p. 263–275, 2016.

COHEN, J. et al. Sepsis: a roadmap for future research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p. 581–614, 1 maio 2015.

CONDE, K. A. P. et al. Differences in Sepsis Treatment and Outcomes between Public and Private Hospitals in Brazil: A Multicenter Observational Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p.

e64790, 2013.

DARMON, M.; HOSTE, E.; SCHETZ, M. Focus on metabolism, acute kidney injury and its influence on systemic organs. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1033–1035, 2020.

DE BACKER, D. et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 98–104, 2002.

DE BACKER, D. et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 2, p. 403–8, 2006.

DE BACKER, D. et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. **Annals of Intensive Care**, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2011.

DE BACKER, D. et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: Impact of time of assessment and relationship with outcome. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 3, p. 791–799, 2013.

DE BACKER, D. et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 73–79, 2014.

DE MENDONÇA, A. et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 7, p. 915–21, 2000.

DELANO, M.; WARD, P. The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution and Long-Term Outcome. **Immunol Rev**, v. 274, n. 1, p. 330–53, 2016.

DENTON, K. M.; ANDERSON, W. P.; SINNIH, R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, n. 2 48-2, p. 629–638, 2000.

DOERSCHUG, K. C. et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 2, p. H1065–H1071, 2007.

DUBIN, A. et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. **Critical Care**, v. 13, n. 3, p. 1–8, 2009.

EDUL, V. S. K. et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. **Annals of Intensive Care**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2014.

ESPER, A. M.; MARTIN, G. S. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. **Critical care**, v. 13, n. 1, p. 120, 2009.

EVANS, R.; MADDEN, A.; DENTON, K. Diversity of Responses of Renal Cortical and Medullary Blood Flow to Vasoconstrictors in Conscious Rabbits. **Acta Physiol Scand**, v. 169, n. 4, p. 297–308, 2000.

FERREIRA, J. A.; BISSELL, B. D. Misdirected sympathy: The role of sympatholysis in

sepsis and septic shock. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 2, p. 74–86, 2018.

FLEISCHMANN, C. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, n. 3, p. 259–272, 2016.

FRY, D. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The Mystery Continues. **Am Surg**, v. 78, n. 1, p. 1–8, 2012.

GAROFALO, A. M. et al. Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis. **Intensive Care Medicine Experimental**, v. 7, n. S1, p. 1–15, 2019.

GLASSFORD, N. J.; BELLOMO, R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? **Critical Care Clinics**, v. 34, n. 2, p. 279–298, 2018.

GOMEZ, H. et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. **Shock**, v. 41, n. 1, p. 3–11, 2014.

GÓMEZ, H.; KELLUM, J. A. Sepsis-induced acute kidney injury. v. 22, n. 6, p. 546–553, 2017.

GÓMEZ, H.; KELLUM, J.; RONCO, C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 3, p. 143–151, 2017.

GRAMS, M. et al. Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 6, n. 5, p. 966–973, 2011.

GUERCI, P.; ERGIN, B.; INCE, C. The macro- and microcirculation of the kidney. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 31, n. 3, p. 315–329, 2017.

GUPTA, S. et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. **Chest**, v. 150, n. 6, p. 1251–1259, 2016.

HASANIN, A.; MUKHTAR, A.; NASSAR, H. Perfusion indices revisited. **Journal of Intensive Care**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2017.

HE, H. et al. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. **Critical Care**, v. 17, n. 3, p. R116, 2013.

HERNANDEZ, G. et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. **Intensive Care Medicine**, v. 39, n. 8, p. 1435–43, 2013.

HERNÁNDEZ, G. et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 321, n. 7, p. 654–664, 2019.

HERNANDEZ, G.; BRUHN, A.; INCE, C. Microcirculation in sepsis: new perspectives. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 11, n. 2, p. 161–169, 2013.

HILL, M.; DAVIS, M. **Local Control of Microvascular Perfusion**. [s.l.] Morgan & Claypool Life Sciences, 2013.

HOSTE, E. E. A. J. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 8, p. 1411–1423, 2015.

HSIAO, H. et al. The Decline of Autophagy Contributes to Proximal Tubular Dysfunction During Sepsis. **Shock**, v. 37, n. 3, p. 289–96, 2012.

HUBER, W. et al. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. 50, p. 1–15, 2019.

INCE, C. The microcirculation is the motor of sepsis. **Critical Care**, v. 9, n. 4, p. s13-19, 2005.

INCE, C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. **Critical Care**, v. 19, n. 3, p. s8, 2015.

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDO DA SEPSE. **Sepse: um problema de saúde pública**, 2015. (Nota técnica).

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International**, v. 2, n. 1, p. 3, 2012.

JAFFEE, W.; HODGINS, S.; MCGEE, W. T. Tissue Edema, Fluid Balance, and Patient Outcomes in Severe Sepsis: An Organ Systems Review. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 9, p. 502–509, 2018.

JHANJI, S. et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 6, p. 1961–1966, 2009.

KALAKECHE, R. et al. Endotoxin Uptake by S1 Proximal Tubular Segment Causes Oxidative Stress in the Downstream S2 Segment. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 22, n. 8, p. 1505–1516, 2011.

KANNAN, A. et al. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. **World Journal of W J C Cardiology**, v. 6, n. 8, p. 814–823, 2014.

KAUKONEN, K. M. et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 13, p. 1308–1316, 2014.

KIM, J.; PADANILAM, B. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. **J am Soc Nephrol**, v. 24, n. 2, p. 229–242, 2013.

KLIJN, E. et al. The Heterogeneity of the Microcirculation in Critical Illness. **Clinics in Chest Medicine**, v. 29, n. 4, p. 643–654, 2008.

KLIJN, E. et al. Peripheral Perfusion Index Predicts Hypotension during Fluid Withdrawal by Continuous Veno-Venous Hemofiltration in Critically Ill Patients. **Blood Purification**, v. 40, n. 1, p. 92–98, 2015.

KOSAKA, J. et al. Histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review of experimental data. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 9, p. e897–e903, 2016.

LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Acute renal failure. **Lancet**, v. 372, n. 9653, p. 1863–1965, 2008.

LANGENBERG, C. et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. **Kidney International**, v. 69, n. 11, p. 1996–2002, 2006.

LANGENBERG, C. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. **Crit Care**, v. 12, n. 2, p. R38, 2008.

LANGENBERG, C. et al. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 1, p. e58–e67, 2014.

LARA, B. et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. **Plos One**, v. 12, n. 11, p. e0188548, 2017.

LELUBRE, C.; VINCENT, J. L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, n. 7, p. 417–427, 2018.

LEROLLE, N. et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leucytic infiltration. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 3, p. 471–478, 2010.

LEVY, M. M.; EVANS, L. E.; RHODES, A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 925–928, 2018.

LI, X.; MA, X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant. **British Journal of Haematology**, v. 179, n. 3, p. 389–398, 2017.

LIMA, A.; BAKKER, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 39–49, 2012.

LIMA, A.; BAKKER, J. Clinical monitoring of peripheral perfusion: There is more to learn. **Critical Care**, v. 18, n. 1, p. 1–3, 2014.

LIMA, A.; BAKKER, J. Clinical assessment of peripheral circulation. **Current Opinion in Critical Care**, v. 21, n. 3, p. 226–31, 2015.

LIN, S. M. et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: A randomized controlled trial. **Shock**, v. 26, n. 6, p. 551–557, 2006.

LIU, K. et al. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Lung Injury: Impact of Fluid Accumulation on Classification of Acute Kidney Injury and Associated Outcomes. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 12, p. 2665–2671, 2011.

MA, S. et al. Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation. **Microcirculation**, v. 26, n. 2, p. 1–10, 2019.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the



Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 2017.

MÅRTENSSON, J.; BELLOMO, R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 4, p. 649–660, 2015.

MEHTA, R. L. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. **Intensive Care Medicine**, v. 37, n. 2, p. 241–248, 2011.

MENEZES, I. et al. Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 2, p. 135–143, 2018.

MENEZES, I. et al. Increase of Perfusion Index During Vascular Occlusion Test is Paradoxically Associated With Higher Mortality in Septic Shock After Fluid Resuscitation: A Prospective Study. **Shock**, v. 51, n. 5, p. 605–612, 2019.

MIRANDA, L. et al. Microcirculatory dysfunction in sepsis: Pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 311, n. 1, p. H24–H35, 2016.

MOUNCEY, P. P. R. et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 14, p. 1301–1311, 2015.

MURUGAN, R. et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. **Kidney International**, v. 77, n. 6, p. 527–535, 2010.

NEVIERE, R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. **UpToDate**, 2019.

NEVIERE, R.; ROMANOVA, M.; NEVIERE, R. Pathophysiology of sepsis. **UpToDate**, v. 42, n. 4, p. 195–197, 2019.

NEYRA, J. A. et al. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease\*. p. 1891–1900, 2016.

NISHI, E.; BERGAMASCHI, C.; CAMPOS, R. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. **Exp Physiol**, v. 100, n. 5, p. 479–84, 2015.

NOH, M. et al. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic Kidney Diseases. **International Journal of Medical Sciences**, 2020.

OSPINA-TASCON, G. et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 6, p. 949–955, 2010.

**Oxímetro - Elera**. Disponível em: <<https://fpradoshop.com/products/oximetro-elera>>. Acesso em: 4 out. 2018.

PANNU, N. et al. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of

CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 58, n. 2, p. 206–13, 2011.

PATZAK, A. et al. Nitric Oxide Counteracts Angiotensin II Induced Contraction in Efferent Arterioles in Mice. **Acta Physiol Scand**, v. 181, n. 4, p. 439–44, 2004.

PAYEN, D. et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. **Critical Care**, v. 12, n. 3, p. 1–7, 2008.

PEAKE, S. et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. **N Eng J Med**, v. 371, n. 16, p. 1496–1506, 2014.

PEERAPORNATANA, S. et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney International**, v. 96, n. 5, p. 1083–1099, 2019.

PINTO LIMA, A. et al. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 6, p. 1210–1213, jun. 2002.

POOL, R.; GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. **Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis** **Critical Care Clinics**, 2018.

POST, E. H. et al. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. **Kidney International**, v. 91, n. 1, p. 45–60, 2017.

POSTON, J. T.; KOYNER, J. L. Sepsis associated acute kidney injury. **BMJ (Online)**, v. 364, n. 1, p. 1–17, 2019.

POTTECHER, J. et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 11, p. 1867–1874, 2010.

POTTER, E. et al. Manipulating the Microcirculation in Sepsis. A Systematic Review. **Shock**, v. 52, n. 1, p. 5–12, 2019.

POUKKANEN, M. et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in finnish intensive care units. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 57, n. 7, p. 863–872, 2013.

PROWLE, J. et al. Renal blood flow during acute renal failure in man. **Blood Purification**, v. 28, n. 3, p. 216–25, 2009.

RASMY, I. et al. Evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patients with severe sepsis. **Shock**, v. 44, n. 6, p. 554–559, 2015a.

RASMY, I. et al. The evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patient with sever sepsis and septic shock. **Intensive Care Medicine Experimental**, v. 3, n. S1, p. 2197, 2015b.

RELLO, J. et al. Sepsis: A Review of Advances in Management. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 11, p. 2393–2411, 2017.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of



Sepsis and Septic Shock: 2016. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304–377, 2017.

RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368–77, 2001.

ROUMELIOTI, M. et al. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. **World Journal of Nephrology**, v. 7, n. 1, p. 1–28, 2018.

ROUSTIT, M.; CRACOWSKI, J. L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 7, p. 373–384, 2013.

SAKR, Y. et al. Persistent-microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1825–1831, 2004.

SALES, J. et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 1, p. 9–17, 2006.

SALOMÃO, R. et al. Sepsis: Evolving concepts and challenges. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 4, p. 1–14, 2019.

SANTOS, D. M. et al. Association between peripheral perfusion, microcirculation and mortality in sepsis: a systematic review. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 69, n. 6, p. 605–621, 2019.

SCHIRIER, R.; WANG, W. Acute renal failure and sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 159–169, 2004.

SCHLAICH, M. P. Role of the Sympathetic Nervous System and its Modulation in Renal Hypertension. v. 5, n. March, 2018.

SCHOENFELD DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. **Biometrics**, v. 39, p. 499–503, 1983.

SEELY, K. A. et al. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 301, n. 1, p. 209–217, 2011.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical care**, v. 8, n. 4, p. 251–260, 2004.

SINGER, M. et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. **Lancet**, v. 364, n. 9433, p. 545–548, 2004.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.

SNAVELY, M.; ZIEGLER, M.; PA, I. Subtype-selective Down-Regulation of Rat Renal Cortical Alpha- And Beta-Adrenergic Receptors by Catecholamines. **Endocrinology**, v. 117, n. 5, p. 2182–9, 1985.

SPRAGUE, A. H.; KHALIL, R. A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and

vascular disease. **Biochemical Pharmacology**, v. 78, n. 6, p. 539–552, 2009.

STEGBAUER, J. et al. Angiotensin II Modulates Renal Sympathetic Neurotransmission Through Nitric Oxide in AT2 Receptor Knockout Mice. **J Hypertens**, v. 23, n. 9, p. 1691–8, 2005.

TAKASU, O. et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 5, p. 509–517, 2013.

TIWARI, M. et al. Disruption of Renal Peritubular Blood Flow in Lipopolysaccharide-Induced Renal Failure: Role of Nitric Oxide and Caspases. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 289, p. F1324–F1332, 2005.

TRZECIAK, S. et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. **Annals of Emergency Medicine**, v. 49, n. 1, p. 88–98, 2007.

TRZECIAK, S. et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 12, p. 2210–2217, 2008.

UCHINO, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinacional multicenter study. **Journal of the American Medical Association**, v. 294, n. 7, p. 813–8, 2005.

VAN DER POLL, T. et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 7, p. 407–420, 2017.

VELLINGA, N. A. R.; INCE, C.; BOERMA, E. C. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: A hypothesis generating post hoc analysis. **BMC Anesthesiology**, v. 13, n. 1, p. 1, 2013.

VERMA, S. et al. Renal Endothelial Injury and Microvascular Dysfunction in Acute Kidney Injury. **Seminars in Nephrology**, v. 35, n. 1, p. 96–107, 2015.

VINCENT, J. et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. **Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 21, p. 2323–2329, 2009.

VINCENT, J. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. **Lancet Respir med**, v. 2, n. 5, p. 380–6, 2014.

VINCENT, J. L. et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 2, p. 344–353, 2006.

WANI, S. J. et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. **Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p. 271–278, 2020.

WIEDEMANN, H. P. et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 24, p. 2564–2575, 2006.

WIERSEMA, R. et al. Clinical examination findings as predictors of acute kidney injury in critically ill patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 64, n. 1, p. 69–74, 2020.

YEALY, D. et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. **N Eng J Med**, v. 370, n. 18, p. 1683–1693, 2014.

YUAN, B.; ROBINETTE, J.; CONGER, J. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. **Am J Physiol**, v. 258, n. 3, p. F741-50, 1990.

ZAFRANI, L. et al. The Microcirculation of the Septic Kidney. **Seminars in Nephrology**, v. 35, n. 1, p. 75–84, 2015.

ZARBOCK, A.; GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. **Curr Opin Crit Care**, v. 20, n. 6, p. 588–595, 2014.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você (participante) ou responsável legal pelo participante está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por mim - Médica Ana Carolina de Miranda - do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, a participar do estudo intitulado " **MONITORIZAÇÃO DA PERFUSÃO PERIFÉRICA NA INJÚRIA RENAL AGUDA ASSOCIADA À SEPSE: AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA, DA EVOLUÇÃO TEMPORAL E DO BALANÇO HÍDRICO** ". Esse estudo avaliará um dado numérico determinado por um aparelho chamado oxímetro de pulso e será anotado por 3 dias consecutivos em participantes acometidos por uma infecção associada a uma disfunção de órgãos, sendo o órgão em foco: o rim.

Para poder participar, é necessário que leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça ao pesquisador para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você ou participante pelo qual é responsável, só deve fazer parte do estudo se quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

#### **INTRODUÇÃO:**

A seps (infecção que gera alteração da função de órgãos e sistemas) é uma das maiores causas de morte em Unidades de Terapia Intensiva gerando impactos na saúde individual e pública no mundo moderno.

Em vista de obter maior exatidão no acompanhamento e com isso, possivelmente melhorar o tratamento, novos métodos para avaliação e de resposta ao tratamento têm sido desenvolvidos.

O índice de perfusão derivado da oximetria de pulso é um método recentemente desenvolvido para avaliação em cuidados intensivos. O aparelho que já é utilizado usualmente para avaliar a quantidade de oxigênio no sangue, possui um valor que determina o dado numérico que representa o índice de perfusão. Estudos prévios sugerem que este método possui potencial para avaliação e melhoria nos cuidados de pacientes com seps

**OBJETIVO DO ESTUDO:** avaliar a viabilidade do índice de perfusão da oximetria de pulso como método de avaliação e vigilância na seps e injúria renal aguda (alteração aguda da função renal).

#### **SELEÇÃO**

Serão incluídos no estudo participantes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, internados com o diagnóstico de seps na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas, no município de Curitiba, estado do Paraná.

Serão excluídos do estudo: gravidez, doença renal crônica em terapia de substituição renal, alto risco de óbito em menos de 24 horas e recusa em participar do estudo.

**Caso se senhor/a ou responsável legal pelo paciente aceite participar do estudo, os seguintes itens serão avaliados:**

Inicialmente será colocado um pequeno aparelho no 2º dedo da mão do paciente (oxímetro de pulso). Será avaliado e anotado o valor do índice de perfusão por cerca de 5 minutos. Esse dado será verificado nas primeiras 24, 48 e 72 horas da admissão do paciente na UTI. No 1º dia da avaliação também será mensurado o tempo de enchimento capilar, técnica já realizada de rotina na UTI para avaliação do fluxo de sangue no dedo, a qual é realizada uma leve compressão no dedo por 10 segundos e em seguida avaliado o tempo para retorno da coloração do dedo. Diariamente serão coletadas amostras de sangue, que já fazem parte da rotina do hospital pela seps para exames laboratoriais.

O estudo **não oferece desconfortos ao paciente**, sendo o aparelho já habitualmente utilizado em unidades de terapia intensiva para avaliação da oxigenação do sangue.

O estudo **não oferece riscos** adicionais ao próprio risco da doença que acomete os pacientes (seps), já que nenhuma medicação ou medida terapêutica diferente da padronizada será acrescentada.

O **benefício** do estudo é a identificação de novos métodos de avaliação inicial e de resposta terapêutica aos tratamentos preconizados para tratamento de sepse associada a alteração da função renal.

#### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

**CUSTOS:** Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

Os custos dos exames laboratoriais serão de responsabilidade da instituição (Hospital de clínicas da Universidade Federal do Paraná) e do aparelho de avaliação (oxímetro) serão da pesquisadora).

**PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO:** Sua participação é voluntária, portanto, você não será pago por sua participação neste estudo.

#### **PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo (médica Ana Carolina de Miranda) irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá o nome do paciente. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a identidade do paciente não será revelada em qualquer circunstância, mantendo a confidencialidade.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

O material por meio de questionários será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado (lixo reciclável do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná) ao término do estudo, dentro de 3 anos.

#### **CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo: Dra. Ana Carolina de Miranda- Fone: (41) 99677 25 85.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

#### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu autorizo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e data da deste Documento de Consentimento Informado.

---

Participante ou Responsável

---

Pesquisadora

## APÊNDICE B PROTOCOLO DO ESTUDO

Código do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Iniciais do nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Registro no HC: \_\_\_\_\_ Admissão no HC: \_\_\_\_\_

Admissão na UTI: \_\_\_\_\_

Motivo da internação no HC

Comorbidades

Data de início sepse \_\_\_\_\_ Foco: \_\_\_\_\_

Etiologia \_\_\_\_\_

### Dados Primeiras 24 horas:

Escore Apache II: \_\_\_\_\_

DÉBITO URINÁRIO (ml/kg/h): \_\_\_\_\_

Balanco hídrico (ml): \_\_\_\_\_

### Após ressuscitação hemodinâmica:

LACTATO (mmol/L): \_\_\_\_\_

GAP CO<sub>2</sub> (mmHg): \_\_\_\_\_

PROCALCITONINA: \_\_\_\_\_

PCR: \_\_\_\_\_

PRESSÃO VENOSA CENTRAL (mmHg): \_\_\_\_\_

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mmHg): \_\_\_\_\_

SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL O<sub>2</sub> (%): \_\_\_\_\_

VASOPRESSOR (QUAL E DOSE): \_\_\_\_\_

### Escore SOFA

D1		D2		D3	
Po2/Fio2		Po2/Fio2		Po2/Fio2	
Plaquetas		Plaquetas		Plaquetas	
PAM/DVA		PAM/DVA		PAM/DVA	
Bilirrubina		Bilirrubina		Bilirrubina	
GLASGOW		GLASGOW		GLASGOW	
CREATININA/DU		CREATININA/DU		CREATININA/DU	
TOTAL		TOTAL		TOTAL	

CREATININA:

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7

D1 (até 24 horas da admissão):

FC BASAL: \_\_\_\_\_

IPP: \_\_\_\_\_

0 s	30 s	60 s	90 s	120 s	150 s	180 s	210 s	240 s	270 s	300 s	Média

TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR(s): \_\_\_\_\_

D2 (48 horas da admissão):

FC BASAL: \_\_\_\_\_

IPP: \_\_\_\_\_

0 s	30 s	60 s	90 s	120 s	150 s	180 s	210 s	240 s	270 s	300 s	Média

TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR (s): \_\_\_\_\_

D3 (72 horas da admissão):

FC BASAL: \_\_\_\_\_

IPP: \_\_\_\_\_

0 s	30 s	60 s	90 s	120 s	150 s	180 s	210 s	240 s	270 s	300 s	Média

TEMPO DE ENCHIMENTO CAPILAR (s): \_\_\_\_\_

**ANEXO A ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA “PLOS ONE”**



## PLOS ONE

## Monitoring Peripheral Perfusion in Sepsis associated Acute Kidney Injury: Analysis of Clinical Outcomes

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-20-24607
Article Type:	Research Article
Full Title:	Monitoring Peripheral Perfusion in Sepsis associated Acute Kidney Injury: Analysis of Clinical Outcomes
Short Title:	Monitoring Peripheral Perfusion in Sepsis associated Acute Kidney Injury
Corresponding Author:	Ana Carolina de Miranda, MD Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná Curitiba, PR BRAZIL
Keywords:	Sepsis; Acute renal injury; Peripheral perfusion index; Capillary Refill time; Fluid balance
Abstract:	Microcirculatory disorders have been consistently linked to the pathophysiology of sepsis. One of the major organs affected is the kidneys, resulting in sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) that correlates considerably with mortality. However, the potential role of clinical assessment of peripheral perfusion as a possible tool for AKI management has not been established. To address this gap, the purpose of this study was to investigate the prevalence of peripheral hypoperfusion in SA-AKI patients, its association with clinical outcomes over time, and fluid balance. This observational study enrolled consecutive septic patients in the intensive care unit. After fluid resuscitation, peripheral perfusion was evaluated using the capillary filling time (CRT) and peripheral perfusion index (PI) techniques. 141 were included, 28 (19%) in the non-SA-AKI group, and 113 (81%) in the SA-AKI group. The study revealed higher rates of peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group using the CRT (OR 3.6; 95% CI 1.35-9.55; $p < 0.05$ ). However, this result lost significance after multivariate adjustment. Perfusion abnormalities in the SA-AKI group diagnosed by both CRT and PI methods were associated to higher rates of 28-day mortality ( $p < 0.01$ ). The PI's temporal analysis showed a high predictive value for death over the first 72 h ( $p < 0.01$ ). A weak negative correlation between post-resuscitation fluid PI values and the fluid balance was found over the first 24 hours ( $p < 0.05$ ). In conclusion, peripheral perfusion was not different intrinsically between patients with or without SA-AKI. However, the presence of peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group has appeared to be an important prognostic marker independently. This evaluation maintained its predictive value over the first 72 hours. Additionally, the peripheral perfusion was negatively associated with fluid balance.
Order of Authors:	Ana Carolina de Miranda, MD Igor Alexandre Cortês Meneses Hipólito Carraro Junior Alain Márcio Luy Marcelo Mazza do Nascimento
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure	The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.
Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the work included in this submission. Review the <a href="#">submission guidelines</a> for detailed	



<p>requirements. View published research articles from <a href="#">PLOS ONE</a> for specific examples.</p> <p>This statement is required for submission and <b>will appear in the published article</b> if the submission is accepted. Please make sure it is accurate.</p> <p><b>Unfunded studies</b> Enter: <i>The author(s) received no specific funding for this work.</i></p> <p><b>Funded studies</b> Enter a statement with the following details:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initials of the authors who received each award</li> <li>• Grant numbers awarded to each author</li> <li>• The full name of each funder</li> <li>• URL of each funder website</li> <li>• Did the sponsors or funders play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript?</li> <li>• <b>NO</b> - Include this sentence at the end of your statement: <i>The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</i></li> <li>• <b>YES</b> - Specify the role(s) played.</li> </ul> <p>* typeset</p>	
<p><b>Competing Interests</b></p> <p>Use the instructions below to enter a competing interest statement for this submission. On behalf of all authors, disclose any <a href="#">competing interests</a> that could be perceived to bias this work—acknowledging all financial support and any other relevant financial or non-financial competing interests.</p> <p>This statement <b>will appear in the published article</b> if the submission is accepted. Please make sure it is accurate. View published research articles from <a href="#">PLOS ONE</a> for specific examples.</p>	<p>The authors have declared that no competing interests exist.</p>

<p><b>NO authors have competing interests</b></p> <p>Enter: <i>The authors have declared that no competing interests exist.</i></p> <p><b>Authors with competing interests</b></p> <p>Enter competing interest details beginning with this statement:</p> <p><i>I have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing interests: [insert competing interests here]</i></p> <p>* typeset</p>	
<p><b>Ethics Statement</b></p> <p>Enter an ethics statement for this submission. This statement is required if the study involved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Human participants</li> <li>• Human specimens or tissue</li> <li>• Vertebrate animals or cephalopods</li> <li>• Vertebrate embryos or tissues</li> <li>• Field research</li> </ul> <p>Write "N/A" if the submission does not require an ethics statement.</p> <p>General guidance is provided below. Consult the <a href="#">submission guidelines</a> for detailed instructions. <b>Make sure that all information entered here is included in the Methods section of the manuscript.</b></p>	<p>All participants or their legal representatives provided written informed consent, and the Research Ethics Committee approved the research of the Federal University of Paraná (protocol: 3.142.086/2019).</p>

<p>A Data Availability Statement describing where the data can be found is required at submission. Your answers to this question constitute the Data Availability Statement and <b>will be published in the article</b>, if accepted.</p> <p><b>Important:</b> Stating 'data available on request from the author' is not sufficient. If your data are only available upon request, select 'No' for the first question and explain your exceptional situation in the text box.</p> <p>Do the authors confirm that all data underlying the findings described in their manuscript are fully available without restriction?</p>	
<p>Describe where the data may be found in full sentences. If you are copying our sample text, replace any instances of <b>XXX</b> with the appropriate details.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If the data are held or will be held in a public repository, include URLs, accession numbers or DOIs. If this information will only be available after acceptance, indicate this by ticking the box below. For example: <i>All XXX files are available from the XXX database (accession number(s) XXX, XXX).</i></li> <li>• If the data are all contained within the manuscript and/or Supporting Information files, enter the following: <i>All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.</i></li> <li>• If neither of these applies but you are able to provide details of access elsewhere, with or without limitations, please do so. For example:</li> </ul> <p><i>Data cannot be shared publicly because of [XXX]. Data are available from the XXX Institutional Data Access / Ethics Committee (contact via XXX) for researchers who meet the criteria for access to confidential data.</i></p> <p><i>The data underlying the results presented in the study are available from (include the name of the third party</i></p>	<p>All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.</p>

<p><i>and contact information or URL).</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• This text is appropriate if the data are owned by a third party and authors do not have permission to share the data.</li></ul> <p>* typeset</p>	
Additional data availability information:	



August 06, 2020

Dear Joerg Heber, Editor-in-Chief from the PLOS ONE

We are pleased to submit an original research article entitled **“Monitoring Peripheral Perfusion in Sepsis associated Acute Kidney Injury: Analysis of Clinical Outcomes,”** authored by **Ana Carolina de Miranda, Igor Alexandre Cortês Menezes, and Marcelo Mazza do Nascimento** for consideration by **“PLOS ONE.”**

In the paper, we investigated the potential role of clinical assessment of peripheral perfusion as a possible tool for Sepsis associated Acute Kidney Injury management. We felt the paper makes an important contribution because it brings new pieces of evidence that can contribute to support its widespread clinical use by nephrologists and non-nephrologists.

Additionally, the study corroborated evidence from “Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality” by “PLOS ONE”, but specifically in the SA-AKI scenario.

The material in the manuscript has been acquired according to modern ethical standards and has been approved by the legally appropriate ethical committee. Also, the paper has been submitted solely to this journal and has not previously been published in any form in another publication of any type.

There were no conflicts of interest to disclose.

Thank you for your consideration.

Sincere regards,

Ana Carolina de Miranda, MD

Adress: Rua Blasco Ibanez, 145, sobrado 08, Bairro Jardim das Américas, Curitiba, Paraná, Brazil, CEP 81530-390.

E-mail: [miranda.anacarolina@gmail.com](mailto:miranda.anacarolina@gmail.com); Phone: +55 (41) 96772585.

**Monitoring Peripheral Perfusion in Sepsis associated Acute Kidney Injury:  
Analysis of Mortality**

Ana Carolina de Miranda <sup>1\*</sup>†, Igor Alexandre Cortês Menezes<sup>1†</sup>, Hipolito Carraro Junior  
<sup>2&</sup>, Alain Márcio Luy <sup>2&</sup>, Marcelo Mazza do Nascimento<sup>1†</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná,  
Curitiba, Paraná, Brazil.

<sup>2</sup> Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba,  
Paraná, Brazil.

\*Corresponding author

E-mail: [miranda.anacarolina@gmail.com](mailto:miranda.anacarolina@gmail.com) (ACM)

†These authors contributed equally to this work.

&These authors also contributed equally to this work.



## Abstract

Microcirculatory disorders have been consistently linked to the pathophysiology of sepsis. One of the major organs affected is the kidneys, resulting in sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) that correlates considerably with mortality. However, the potential role of clinical assessment of peripheral perfusion as a possible tool for SA-AKI management has not been established. To address this gap, the purpose of this study was to investigate the prevalence of peripheral hypoperfusion in SA-AKI, its association with mortality, and fluid balance. This observational cohort study enrolled consecutive septic patients in the Intensive Care Unit. After fluid resuscitation, peripheral perfusion was evaluated using the capillary filling time (CRT) and peripheral perfusion index (PI) techniques. The AKI was defined based on both serum creatinine and urine output criteria. One hundred and forty-one patients were included, 28 (19%) in the non-SA-AKI group, and 113 (81%) in the SA-AKI group. The study revealed higher peripheral hypoperfusion rates in the SA-AKI group using the CRT (OR 3.6; 95% CI 1.35-9.55;  $p < 0.05$ ). However, this result lost significance after multivariate adjustment. Perfusion abnormalities in the SA-AKI group diagnosed by both CRT (RR 1.96; 95% CI 1.25-3.08) and PI (RR 1.98; 95% CI 1.37-2.86) methods were associated to higher rates of 28-day mortality ( $p < 0.01$ ). The PI's temporal analysis showed a high predictive value for death over the first 72 h ( $p < 0.01$ ). A weak correlation between PI values and the fluid balance was found over the first 24 h ( $r = -0.20$ ;  $p < 0.05$ ). In conclusion, peripheral perfusion was not different intrinsically between patients with or without SA-AKI. The presence of peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group has appeared to be a prognostic marker for mortality. This evaluation maintained its predictive value over the first 72 hours. The fluid balance possibly negatively influences peripheral perfusion in the SA-AKI.

## Introduction

Sepsis consists of a dysregulated host response secondary to an infection, which leads to organ dysfunction. (1) Even though clinical outcomes have improved, (2) sepsis still constitutes a large proportion of the critically ill population and remains one of the most significant causes of death globally. (3) Furthermore, it is the most contributing determinant for developing acute kidney injury (AKI), (4) accounting for 50% of cases in the intensive care unit, (5) thus increasing morbidity and mortality. (6)

The crucial steps for sepsis management are fast identification, early antibiotic therapy, fluid administration, and commonly vasoactive drugs. (7) Recently, tissue perfusion monitoring has become an essential tool for sepsis recognition, (8) analysis of its therapeutic response, (9) and prognosis. (10) Although the usual hemodynamic targets are based on the macro-circulation goals, robust evidence has shown that persistent microcirculatory blood flow disturbances occur despite the restoration of macro-hemodynamics and are associated with organ failure and lower rates of survival. (10,11) This dissociation between macro and micro-hemodynamics demonstrates the importance of accessing the perfusion disturbances and septic patients' microcirculation.

The skin is one of the most accessible organs in the human body, (12) which allows clinicians to evaluate peripheral perfusion of cutaneous microvessels with noninvasive bedside parameters such as the capillary refill time (CRT) and the peripheral perfusion index (PI). The rationale for peripheral perfusion monitoring is based on the concept that peripheral tissues, such as skin and muscles, are the first to be affected by impaired blood flow in sepsis and the last to be reperfused after resuscitation. (8,13)

Robust research has shown that noninvasive peripheral perfusion can potentially predict outcomes, (14) and be used as a reasonable goal for resuscitation in non-selected septic patients. (9) However, the literature is scarce regarding the importance of this type



of monitoring for each kind of organ dysfunction associated with sepsis since the various dysfunctions imply prognostic heterogeneity. (1,3) In this context, AKI deserves special attention because although it has an incomplete understanding of its pathophysiology, it seems to involve microcirculatory dysfunction, besides the inflammation and metabolic reprogramming. (4) Another possible mechanism that could link AKI and peripheral microcirculatory hypoperfusion in sepsis would be the persistent positive fluid balance, (15) which has not been previously evaluated.

Although the peripheral perfusion has been extensively studied in non-selected septic patients, to the best of our knowledge, the potential role of clinical assessment of peripheral perfusion as a possible tool for SA-AKI management has not been established. To achieve this goal, this present observational study was designed to investigate the prevalence of peripheral hypoperfusion using CRT and PI between SA-AKI and non-SA-AKI groups, its association with 28 days in-hospital mortality, and correlation with positive fluid balance.

## **Materials and Methods**

### **Study design, Setting & Participants**

This observational cohort study was performed in the 22-bed of two intensive care units (ICU) within the Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Brazil, between February 2019 and December 2019. All participants or their legal representatives provided written informed consent, and the “Human Research Ethics Committee” of the Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, approved the research (protocol: 3.142.086/2019).

Consecutive adult patients (aged  $\geq 18$  years) with sepsis admitted to the ICU or within 24 hours after sepsis onset in patients previously admitted for other causes were considered eligible. The exclusion criteria used in the study to minimize potential confounding factors were pregnancy, inaccessible peripheral perfusion (Severe Hypothermia, Raynaud's Syndrome, Peripheral Arterial Occlusive Diseases, and Scleroderma), Kidney Chronic Disease stage 5, and no informed consent.

After selection, patients were distributed in 2 groups based on the diagnosis or not of AKI.

### **Clinical definitions**

According to the most recent Sepsis consensus, this syndrome is defined as the presence of an infection combined with an acute change in the "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) score of two points or more. (1) Septic shock remains a subset of sepsis cases wherein, despite adequate resuscitation, patients have hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial blood pressure (MAP) above 65 mmHg and have elevated serum lactate concentration  $\geq 2$  mmol/L. (1)

AKI was defined according to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), which included urine output  $< 0.5$  ml/kg/h for 6 hours and/or increase of serum creatinine by  $\geq 0.3$  mg/dl ( $\times 26.5$   $\mu\text{mol/l}$ ) within 48 h or increased serum creatinine to  $\geq 1.5$  times baseline which is known or presumed to have occurred within the previous seven days. (16) Baseline kidney function was defined as the most recent outpatient, non-emergency department serum creatinine concentration between 7 and 365 days before sepsis diagnosis. (17)

### **Study protocol**

All selected patients were treated according to our local institution recommendations, which has been adapted from Surviving Sepsis Campaign (SSC)

guidelines: 30 ml/kg of ringer lactate or crystalloid fluid were administrated at the discretion of the patients' physicians over the 1 hour of sepsis diagnosis which was continues until lack of response to passive-leg raising (the cutoff value to discriminate fluid responders was an increase in cardiac output of 13%) or no respiratory variations of inferior vena cava diameter (the cutoff was 18%) and if MAP remained  $< 65$  mmHg, norepinephrine or a combination of vasopressors were used to maintain MAP  $\geq 65$  mmHg. (7) The hemodynamic targets were as follows: MAP  $> 65$  mmHg, urine output  $> 0.5$  ml/kg/h and central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>)  $> 70\%$ . Intensivists were blinded for peripheral perfusion variables to avoid possible treatment interferences. The patients were followed until 28 days of sepsis diagnosis or discharge from the hospital.

Information collected included demographic characteristics, admission diagnosis, the focus of infection and comorbidities, "Acute Physiology and Chronic Health Evolution II" (APACHE II), and SOFA scores. Assessment of patients occurred within 24 h after admission in ICU with the diagnosis of sepsis or within 24 h after the onset of sepsis in patients previously admitted for other causes. Hemodynamic parameters (if available), metabolic, and peripheral variables were measured after fluid resuscitation between 6 and 24 hours of sepsis diagnosis. Cumulative fluid balance was calculated as the fluid input (enteral and parenteral) minus fluid output (urine output, fluid from drains, and gastric aspiration) recorded every 24 hours. (18) Serum creatinine and urine output were observed for seven days after sepsis diagnosis.

### **Peripheral perfusion assessment**

It was evaluated using a combination of the CRT and the PI.

CRT was defined as the time required for the distal capillary bed of the index finger to recover its color after pressure has been applied for 10 seconds to cause blanching. The time to return of standard color was recorded with a mobile phone chronometer. A

delayed return of standard color  $\geq 3$  s was considered abnormal. (9,19) CRT was assessed after fluid resuscitation in the first 24 hours.

The PI is a method derived from the photoelectric plethysmography signal of a pulse oximeter, which provides a noninvasive indicator of peripheral vasomotor tone and peripheral perfusion. It was measured after fluid resuscitation by attaching a pulse oximeter probe (ELERA, Hubei, China). After signal stabilization, PI was recorded every 30 seconds for 5 minutes, and the average of the values was calculated and used as a reference value. The PI analyses were made on the first, second, and third days of sepsis diagnosis. A PI  $< 1.4$  was the cutoff point for determining abnormal peripheral perfusion. (20)

In order to avoid "observer bias," the clinical assessment of peripheral perfusion was conducted by only one trained researcher who was not involved in patient care. The ambient bedside temperature was controlled at 22°C. It was made in a supine decubitus position and performed in the upper limb without an intraarterial catheter for MAP measurement.

To speculate if the fluid balance could be a link factor that associates peripheral hypoperfusion with the development and prognosis of patients with SA-AKI, a correlation between the 24 h cumulative fluid balance and PI values 24 h after sepsis diagnosis.

## Outcomes

The primary outcomes were the prevalence of peripheral hypoperfusion between SA-AKI and non-SA-AKI groups and the in-hospital mortality rates observed within 28 days, associated with peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group. The secondary outcomes included the correlation between fluid balance and PI values in the SA-AKI group; the prognostic significance of serial changes in PI values over the first 72 hours in



the SA-AKI group; and multivariate analysis of peripheral perfusion parameters as independent predictors.

## **Analytical approach**

The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the sample. Parametric data were described through mean  $\pm$  standard deviation, while for non-parametric data, the median and interquartile range was used. Percentages represented proportions. First, we divided the patients into SA-AKI and non-SA-AKI groups, second into survivors and nonsurvivors of the SA-AKI group, and tested differences between groups means by Student's tests or Mann-Whitney U test if not normally distributed. Comparative analyses of the prevalence of peripheral hypoperfusion between SA-AKI and non-SA-AKI groups and the SA-AKI mortality rates between groups with predefined cutoffs for abnormal perfusion ( $\text{CRT} \geq 3$  seconds and  $\text{PI} < 1.4$ ) were performed using Fisher's exact test. For the serial evaluation of peripheral perfusion among SA-AKI patients first, a logarithmic transformation of the PI data (continuous variable) was needed. Thus, The Linear Model Mixed Effects test was performed. Thus, a linear-mixed effects model with random intercept and slope was used to test hypotheses related to the group (survivors and nonsurvivors), time (first, second and third days), and interaction between time and group. Group was considered a fixed effect, and the patient a random effect. The Bonferroni test was subsequently added for correction due to multiple comparisons. A logistic regression model was used for the multivariate analysis of peripheral perfusion parameters as independent predictors. Correlation tests between continuous variables were performed using the Spearman test. A p-value  $< 0.05$  was considered as statistically significant. All reported p-values are two-sided. The statistical programs IBM SPSS Statistics and GraphPad Prism 6 were used for all analyses.

The sample size was calculated based on previous local and pilot studies in sepsis. (21) Assuming 28-day mortality around 45-50% in the SA-AKI group and a 40% prevalence of altered peripheral perfusion, estimating a relative risk ratio of 2, we determined that the enrollment of 113 patients in the SA-AKI group would provide a 90% power to detect a mortality difference at an alpha level of 0.05. The previous studies also demonstrated that local non-SA-AKI patients represented approximately 15-20% of septic patients. Considering a peripheral hypoperfusion prevalence of 8% in patients without AKI, 28 patients in the control group were enrolled to have 90% power to reach an odds ratio of 7.0 between groups.

This study followed STROBE guidelines for reporting results.

## Results

During the study period, 141 septic patients were included after fluid resuscitation and had subsequent peripheral perfusion assessment (Fig 1). The clinical-demographic and hemodynamic data of these patients are listed in the S1 Table. Taken as a whole, these data describe a heterogeneous critically ill population, classical finding of septic patients. The SA-AKI group had higher APACHE and SOFA scores, lower urine output, needed more vasoactive drugs, and higher arterial lactate levels than no SA-AKI group. There were no differences in the clinical data, infection source, confirmed culture, C-reactive protein, Procalcitonin, and other hemodynamic parameters between groups.

**Fig 1. Flow-chart of Study.**

Fig 2 shows the prevalence of peripheral hypoperfusion between SA-AKI and non-SA-AKI groups. There was no significant (ns) difference between groups using PI measurements (Fig 2A). The bivariate analysis revealed a statistically relevant difference

between groups when analyzed by the CRT method (OR 3.6; 95% CI 1.35-9.55), being higher in the SA-AKI group (Fig 2B). However, after adjustment for the use of vasoactive drugs in the multivariate analysis, the association lost its statistical significance (OR= 2.6; 95% CI 0.93-7.33;  $p = 0.07$ ).

**Fig 2. Prevalence of peripheral hypoperfusion after fluid resuscitation between SA-AKI and non-SA-AKI groups.**

(A) Peripheral Perfusion Index ns (B) Capillary Refill Time \* $p < 0.05$ .

S3 Table shows a prevalence of peripheral hypoperfusion subanalyses based on the time of AKI diagnosis. There was no difference between patients who had AKI diagnosis over the first 24 hours and Patients with AKI diagnosis after 24 hours (S3C).

The 28-day in-hospital mortality of the SA-AKI group was 55% (62/113), which was higher than the non- SA-AKI group 25% (7/28) ( $p < 0.01$ ). The comparison of the clinical-demographic and hemodynamic between survivors and nonsurvivors are listed in the S2 Table. The nonsurvivor group had higher APACHE, and SOFA scores needed higher noradrenaline doses, more often used of vasopressin, and had higher heart rate after fluid resuscitation than survivors. There were no differences in the clinical data, infection source, confirmed culture, C-reactive protein, Procalcitonin, need of hemodialysis, and other hemodynamic parameters between survivors and the nonsurvivors.

On the analysis of outcomes (Fig 3A and 3B), abnormalities in peripheral perfusion in the SA-AKI group evaluated by using both CRT (RR 1.96; 95% CI 1.25-3.08) and PI (RR 1.98; 95% CI 1.37-2.86) techniques were associated statistically relevant higher rates of 28-day in-hospital mortality. In multivariable analyses (Tables 3 and 4), higher



SOFA score and altered peripheral perfusion by both methods were independently associated with an increased adjusted rate of 28-day in-hospital mortality.

**Fig 3. The 28-day in-hospital mortality rates associated with peripheral hypoperfusion in the SA-AKI group.**

(A) Peripheral perfusion index \*\* $p < 0.01$ ; (B) Capillary Refill Time \*\* $p < 0.01$ .

**Table 3: Prognostic analyses of Mortality – Peripheral Perfusion Index.**

Bivariate				Multivariate		
	Odds Ratio	CI 95%	P-value	Odds Ratio	IC 95%	P-value
PI < 1.4	4.81	2.15-10.75	0.00**	2.97	1.24-7.13	0.01*
SOFA score	1.21	1.08-1.36	0.00**	1.12	0.98-1.28	0.10
Urea nitrogen serum	1.01	1.00-1.02	0.02*	1.01	0.99-1.02	0.09
Lactate	1.40	1.05-1.87	0.02*	1.15	0.83-1.58	0.41
Heart Rate	1.02	1.00-1.03	0.03*	1.01	0.99-1.03	0.28

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$ .

**Table 4: Prognostic analyses of mortality – Capillary Refill Time.**

Bivariate				Multivariate		
	Odds Ratio	CI 95%	P-value	Odds Ratio	IC 95%	P-value
CRT $\geq 3$ s	3.39	1.55-7.37	0.00**	2.58	1.08-6.18	0.03*
SOFA score	1.21	1.08-1.36	0.00**	1.21	1.05-1.40	0.00**
Urea nitrogen serum	1.01	1.00-1.02	0.02*	1.02	0.99-1.04	0.10
Lactate	1.40	1.05-1.87	0.02*	1.21	0.88-1.65	0.23
Heart Rate	1.02	1.00-1.03	0.03*	0.74	0.22-2.44	0.62

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$ .

As shown in Fig 4, we performed a PT's serial assessment during the first three days after fluid resuscitation in the SA-AKI group. There was no interaction between days and groups ( $p = 0.43$ ) (Fig 4A). There was no significant alteration of PI values for both groups over time ( $p = 0.33$  for intragroup analyses) (Fig 4B). As illustrated below, there was a significant difference between survivors and nonsurvivors throughout the entire evaluated period (Fig 4C).

**Fig 4. Prognostic significance of PI's values over the first 72 hours in the SA-AKI group.**

(A) Group and time interaction analyses ns (B) Intragroup analyses ns (C) Intergroups analyses (survivors and nonsurvivors) \*\* $p < 0.01$ .



Fig 5 shows a weak but statistically significant negative correlation between PI values and fluid balance within the first 24 hours of sepsis diagnosis in the SA-AKI group.

**Fig 5. Correlation between fluid balance and PI's values within 24 h of sepsis diagnosis in the SA-AKI group.**

\* $p < 0.05$ .

## Discussion

There is an essential role of microcirculatory disorders in the origin and progression of sepsis-related organic dysfunctions. (22,23) Kidney involvement in sepsis is frequent, (24) resulting in sepsis-associated acute kidney injury and unacceptable morbidity and mortality. (25,26) The results of this study demonstrated that SA-AKI patients showed two times higher mortality rates than the non-SA-AKI group and therefore corroborated the findings from the literature. Moreover, regarding the diagnostic/therapeutic role of the clinical monitoring of peripheral perfusion in SA-AKI, this study brings several new pieces of evidence that can contribute to support its widespread clinical use by nephrologists and non-nephrologists.

Microcirculatory blood flow disturbances are unequivocally recognized as independent prognostic markers in sepsis patients, (27,28) and preclinical studies have shown that it appears to play an essential role in the pathophysiology of SA-AKI.(29,30) However, to the best of our knowledge, there is no clear evidence demonstrating a possible link between microvascular disorders, measurable by bedside methods by caregivers, and the development of SA-AKI. To test the hypothesis, this study was undertaken to investigate if SA-AKI patients could present a higher prevalence of peripheral hypoperfusion than the non-SA-AKI group. Interestingly, our results showed

significant differences in perfusion between groups using at least one method (CRT), being worse in the SA-AKI group.

The sympathetic stimulus in reducing perfusion at the fingertips is well known, (31) and one could argue the possible influence effects of catecholamines on the CRT values. Thus, the use of vasoactive drugs analysis was used to adjust for possible differences among groups. After multivariate adjustment, the difference in CRT between the groups lost its statistical significance, suggesting that the use of noradrenaline as a vasopressor seems to interfere in the existence of peripheral hypoperfusion in SA-AKI patients. Hence, the CRT measurement was considered a confounding variable, and the peripheral perfusion seems not to be determinant on the prevalence of SA-AKI, at least, after hemodynamic resuscitation, although preclinical studies robustly demonstrate the association between microcirculatory disorders and SA-AKI development. (29,30) A possible explanation for this lack of association is the differences between renal and skin microcirculatory structures. (32–34) Such disagreements are also demonstrated by unequal vasoactive mediators that act on the local homeostasis, (32,34) which would mean that skin perfusion might not necessarily mirror renal perfusion. Curiously, contradicting our results, a study by Brunauer et al. (2016) showed positive correlations between skin perfusion and visceral organ vascular tone, including the kidney, even though the anatomic-physiological differences cited. (35)

It could also be argued that dynamic circulatory changes attributed to sepsis lead to the different time-related clinical significance of peripheral perfusion values. (36) Early stages of sepsis are characterized by a hemodynamic coherence between macro and microcirculation. Thus, over the first hours of sepsis diagnosis, systemic hemodynamic variable correction improves tissue perfusion, and oxygenation which implies normal peripheral perfusion (37). However, despite the correction of macro hemodynamic

parameters and high cardiac index, some patients evaluate impaired microcirculation resulting in organ dysfunction that correlates considerably with mortality (10,11,19,28). Thus, a possible temporal interference could explain the absence of peripheral perfusion differences between groups. However, to reduce the comparative bias, our study selected the same assessment time in all groups (after fluid resuscitation between 6 and 24 hours of sepsis diagnosis), which does not explain the findings.

Finally, it is also worth noting that the peripheral perfusion was evaluated only in a "single-measurement." Thus, this study's design could not be used to estimate whether those patients with peripheral hypoperfusion were at risk for later development of AKI. In fact, a very recent study reinforces this hypothesis. Wiersema et al. (2020) demonstrated that a prolonged CRT, among other clinical findings, was able to predict AKI development in critically ill patients. (38) Therefore, new studies are necessary to establish the predictive value of peripheral perfusion assessment for AKI development in septic patients.

Several robust human studies have been shown that the predictive value of persistent peripheral hypoperfusion occurs regardless of the correction of systemic hemodynamic. (36) Indeed, recent studies of He et al., (39) Rasmy I et al., (31) Bourcier et al., (40) and Lara et al., (14) who used the same methods of this study (CRT or PI) in non-selected septic patients have also demonstrated this ability. Now, this study showed specifically in the SA-AKI scenario that peripheral hypoperfusion evaluated by both techniques was an early and independent prognostic marker for mortality. Additionally, the literature had not yet provided clear data on how many days, during the patient assessment, peripheral perfusion monitoring could be used to discriminate the prognosis. Thus, one of the main findings of this study was that unfavorable evolution of the peripheral perfusion in the SA-AKI, following fluid resuscitation, maintained its



predictive value, at least, over the first 72 hours of starting the syndrome management. In this evaluation, it is worth noting that only PI was included in this protocol since it was a continuous variable, different from CRT, which was considered in this study only as a dichotomous variable. Thus, further studies should be carried out to assess whether the CRT also has predictive value, like PI in a serial evaluation, using an ordinal or continuous variable.

Interestingly, Sakr et al. performed a serial evaluation of sublingual vessels in septic shock and observed that the differences between survivors and nonsurvivors occurred only after the assessment's 2nd day. (10) One possible explanation for such divergence is that the techniques used in the studies for perfusion assessment have clear operational differences and evaluate different microcirculation levels and differences in the tissues themselves. (8) Hence, there are different vasoactive mediators between sublingual and cutaneous tissues, (34,41) resulting in various degrees of impairment, and accordingly determine disparities in regional blood flow between tissues. (42) In fact, a critical study found no significant correlation between skin and sublingual perfusion in patients with sepsis, corroborating this hypothesis. (43) Thus, it is plausible to admit that the microvascular damage in different tissues may not have the same pathophysiological meaning despite its similarity from a clinical point of view (predictive value for estimating mortality). (36)

Despite the clinical evidence of fluid resuscitation as one of the significant pillars in sepsis management, (7) recent studies have shown that excessive and persistent fluid replacement leads to increased organ dysfunction and mortality risk. (44,45) Several factors as ventilatory disorders, increased intra-abdominal pressure, exacerbation of coagulopathies, cerebral edema, cardiac overload, and acute renal injury exemplify the harmful effects of inappropriate fluid accumulations. (15) Moreover, the fluid overload

established by either excessive replacement or reduction of losses is mirrored by a positive fluid balance, usually regulated in human kidneys. (46) On the other hand, the positive fluid balance determines venous congestion, which impairs the capillary pressure gradient and, therefore, the microcirculatory blood flow, suggesting a vicious cycle of organ damage. (47) This hypothesis was proposed in sepsis in a previous study in which patients with high central venous pressure (CVP) presented worse microcirculatory sublingual perfusion. (48) Thus it would be possible to speculate that the fluid balance could be a link factor that associates peripheral hypoperfusion with the development and prognosis of patients with SA-AKI. However, until now, this hypothesis had not been verified. Our results found a weak but significant negative correlation between the fluid balance and PI values among SA-AKI patients over the first 24 hours of sepsis diagnosis. This result strongly suggests possible participation, at least partial, of venous congestion, secondary to positive fluid balance, in peripheral hypoperfusion genesis. However, this study did not verify any direct measurement of venous pressure of patients. Therefore, new studies should be performed to confirm this proposition.

The current study has some limitations. First, our observations were performed in only one center. Thus, a multicenter study is necessary to confirm the findings. Secondly, our data were limited to a short time frame in the first 24 hours regarding the correlation between fluid balance and peripheral perfusion. Therefore, limit conclusions related to the temporal evolution of this association. Third, the proposed design was non-interventional. Thus, the association between peripheral hypoperfusion among SA-AKI patients and mortality does not prove its causal relationship, although the literature suggests this hypothesis. Fourthly, although our sample was performed consecutively, it was mostly represented by septic shock, limiting our findings to mild cases of the syndrome or other settings outside the ICUs. Finally, this study evaluated patients

consecutively to avoid any treatment bias. Thus, the groups inevitably did not have the same number of patients. An "underpowered sample" cannot be ruled out as a cause of the negative result regarding hypoperfusion and the presence/absence of SA-AKI. However, if this difference really occurs, our results suggest that it has lower clinical significance.

In conclusion, peripheral hypoperfusion differences were found among patients who evolved or not with Acute Kidney Injury Associated with Sepsis. However, this had probably occurred due to the use of vasoactive drugs. The presence of these peripheral perfusion abnormalities demonstrates to be significant prognostic markers for mortality in SA-AKI patients. Besides, this evaluation maintained its predictive value over the first 72 hours. The fluid balance possibly negatively influences peripheral perfusion in the SA-AKI. Finally, our results add to the literature support the use of peripheral perfusion as a prognostic evaluation in SA-AKI patients.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Prof. Dr. Marcia Olandoski for the technical assistance in statistics analysis, and the Department of Internal Medicine (Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná) for the facilities used to perform this study and precious support.

## References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
2. Stevenson E, Rubenstein A, Radin G, Wiener R, Walkey A, Stevenson E, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: A comparative meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(3):625–31.



3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259–72.
4. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083–99.
5. Uchino S, Kellum J, Bellomo R, Doig G, Morimatsu M, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinacional multicenter study. *J Am Med Assoc*. 2005;294(7):813–8.
6. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364(1):1–17.
7. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):925–928.
8. Hasanin A, Mukhtar A, Nassar H. Perfusion indices revisited. *J Intensive Care*. 2017;5(1):1–8.
9. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(7):654–64.
10. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent-microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825–31.
11. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1435–43.
12. Huber W, Zanner R, Schneider G, Schmid R, Lahmer T. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Front Med*. 2019;6(50):1–15.
13. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*. 2012;31(10):39–49.
14. Lara B, Enberg L, Hernandez G, Castro R, Lara B, Bakker J, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188548.
15. Jaffee W, Hodgins S, McGee WT. Tissue Edema, Fluid Balance, and Patient Outcomes in Severe Sepsis: An Organ Systems Review. *J Intensive Care Med*. 2018;33(9):502–9.
16. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(1):3.

17. Hsu C, Chertow G, McCulloch C, Fan D, Ordoñez J, Go A. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):891–898.
18. Neyra JA, Li X, Canepa-escaro F, Adams-huet B, Toto RD, Yee J, et al. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease\*. 2016;1891–900.
19. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2070–2.
20. Pinto Lima A, Beelen P, Bakker J, Lima AP, et al., Pinto Lima A, et al. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med.* 2002 Jun;30(6):1210–3.
21. Menezes I, Cunha C, Carraro Júnior H, Luy A. Increase of Perfusion Index During Vascular Occlusion Test is Paradoxically Associated With Higher Mortality in Septic Shock After Fluid Resuscitation: A Prospective Study. *Shock.* 2019;51(5):605–12.
22. Miranda L, Balarini M, Caixeta D, Bouskela E. Microcirculatory dysfunction in sepsis: Pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2016;311(1):H24–35.
23. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent J-L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1–8.
24. De Backer D, Creteur J, Dubois M, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34(2):403–8.
25. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello E, Madarasu R, Tolwani A, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1324–1331.
26. Hoste EAJ, Bagshaw SSMS, Bellomo R, Al. E, Cely CM, Colman R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23.
27. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
28. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascón G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: Impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791–9.
29. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Varnerova V, Karvunidis T, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care.* 2008;12(6):1–8.
30. Seely KA, Holthoff JH, Burns ST, Wang Z, Thakali KM, Gokden N, et al. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2011;301(1):209–17.



31. Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, Abdalah S, Hasanin A, Eladawy A, et al. Evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patients with severe sepsis. *Shock*. 2015;44(6):554–9.
32. Guerci P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(3):315–29.
33. Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The Heterogeneity of the Microcirculation in Critical Illness. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):643–54.
34. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373–84.
35. Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care*. 2016;35:105–9.
36. Santos D, Quintans J, Quintans Junior L, Santana Filho V, Cunha C, Menezes I. Association between peripheral perfusion, microcirculation and mortality in sepsis: a systematic review. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019;69(6):605–21.
37. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19(3):s8.
38. Wiersema R, Koeze J, Eck RJ, Kaufmann T, Hiemstra B, Koster G, et al. Clinical examination findings as predictors of acute kidney injury in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(1):69–74.
39. He H, Liu D, Long Y, Wang X. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care*. 2013;17(3):R116.
40. Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, Nemlaghi S, Dubée V, Lejour G, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):63.
41. Addor G, Delachaux A, Dischl B, Hayoz D, Liaudet L, Waeber B, et al. A comparative study of reactive hyperemia in human forearm skin and muscle. *Physiol Res*. 2008;57(5):685–92.
42. Assuncao M, Corrêa T, Bravim B, Silva E. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):441–7.
43. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: A prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1294–8.
44. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):1–7.
45. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death from Sepsis: Results from a Large International Audit\*. *Crit Care Med*. 2017;45(3):386–94.

46. Roumelioti M, Glew RH, Khitan ZJ, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Malhotra D, et al. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. *World J Nephrol.* 2018;7(1):1–28.
47. Glassford NJ, Bellomo R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? *Crit Care Clin.* 2018;34(2):279–98.
48. Vellinga NAR, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: A hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):1.

## Supporting information

**S1 Table. The demographic, clinical, and hemodynamic of septic patients after fluid resuscitation.**

**S2 Table. The demographic, clinical and hemodynamic of SA-AKI group after fluid resuscitation.**

**S3 Table. Prevalence of Peripheral hypoperfusion in first 24 hours between groups**

**S4 File. Database. All Patients.**

**S5 File. Database. SA-AKI Patients.**

Fig 1.tif

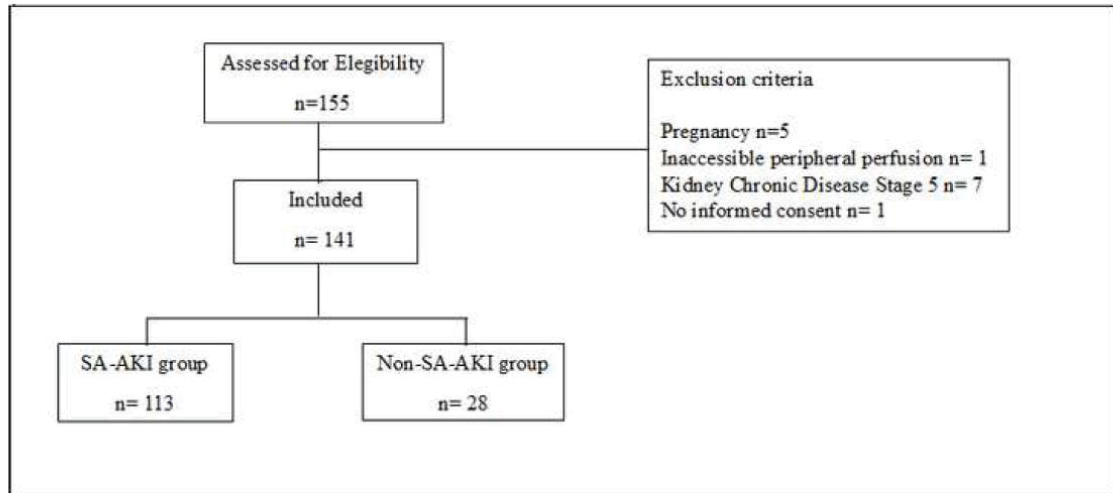
[Click here to access/download;Figure;Fig1.tif.tif](#)

Fig 2.tif

[Click here to access/download;Figure;Fig2.tif.tif](#)

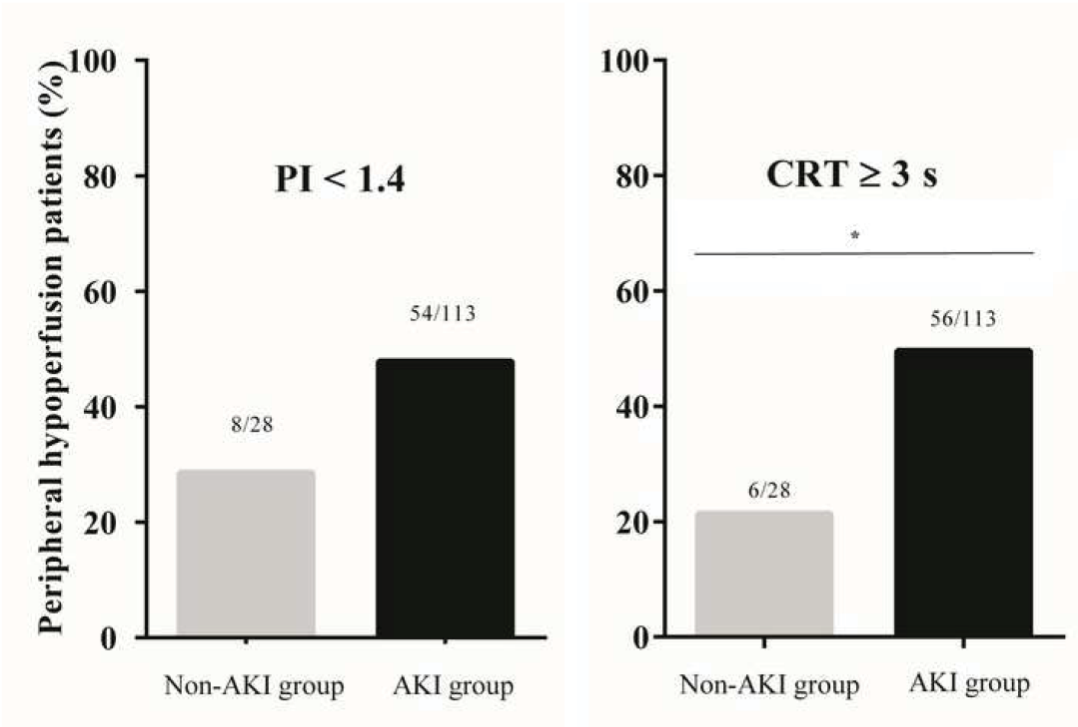


Fig 3.tif

[Click here to access/download;Figure;Fig3.tif.tif](#)

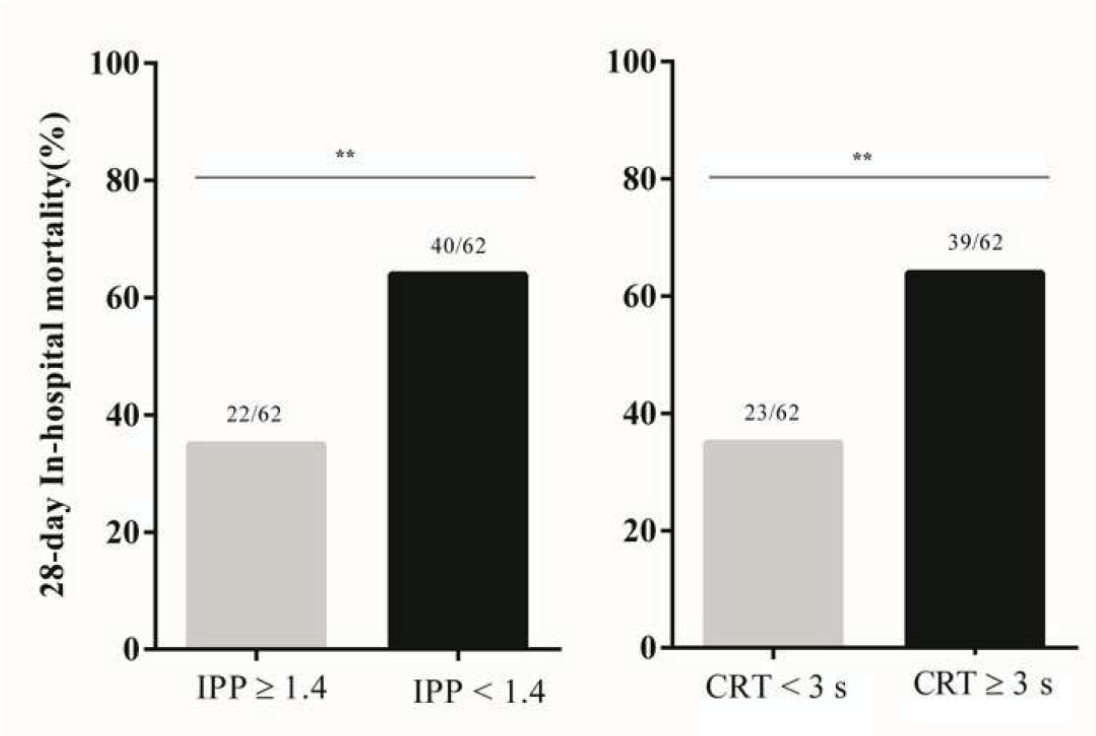


Fig 4.tif

[Click here to access/download;Figure;Fig4.tif.tif](#)

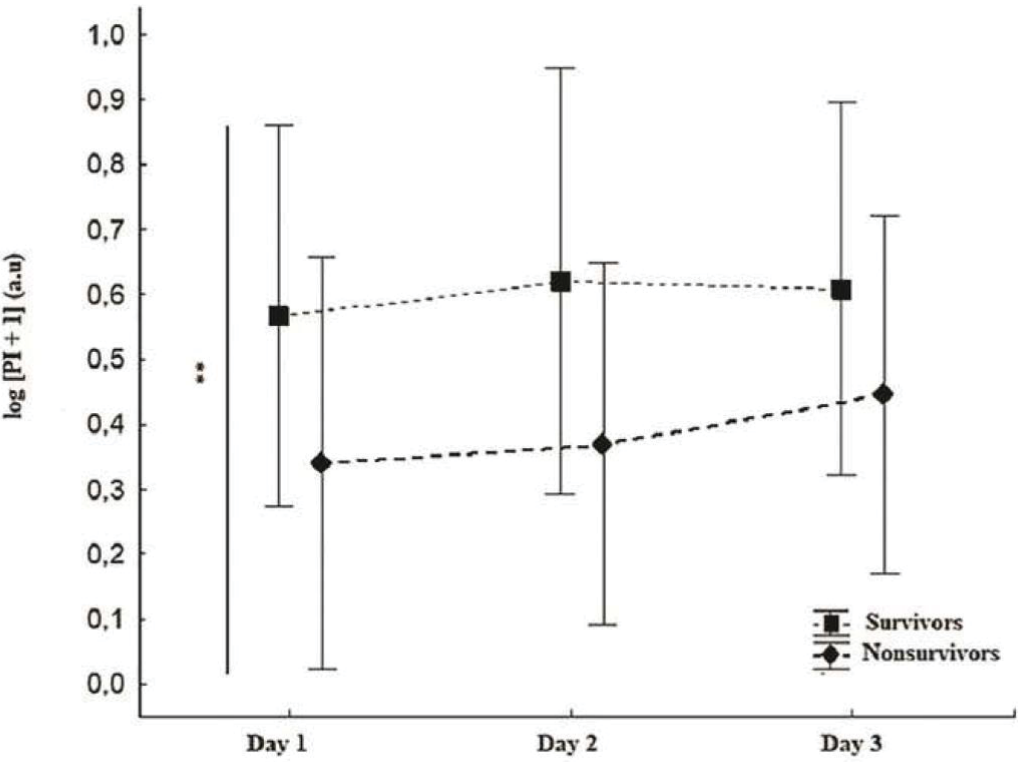
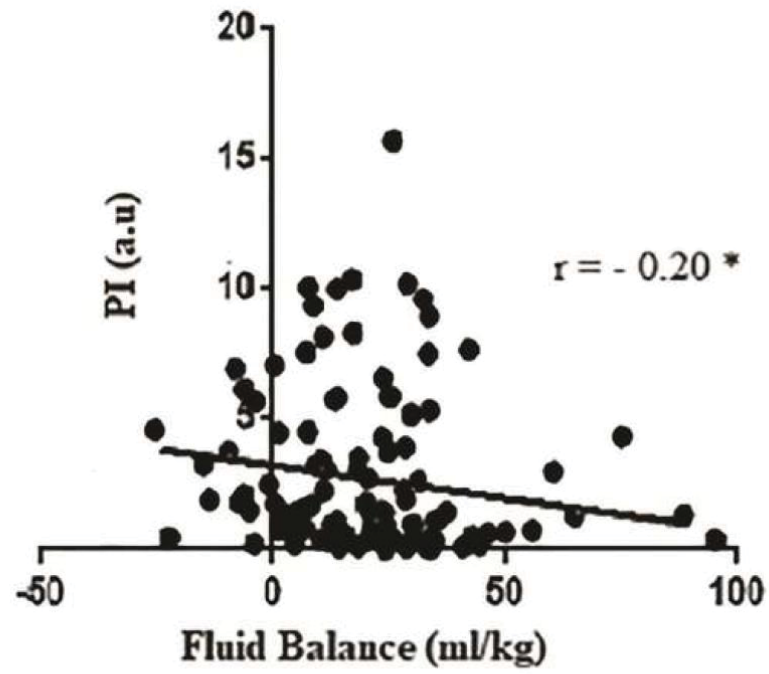
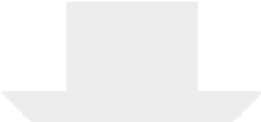


Fig 5.tif

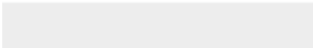
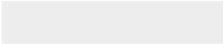
[Click here to access/download;Figure;Fig5.tif.tif](#)



S1\_table.pdf



Click here to access/download  
**Supporting Information**  
S1\_table.pdf.pdf



S2\_table.pdf



Click here to access/download  
**Supporting Information**  
S2\_table.pdf.pdf



S3\_table.pdf



S4\_file.sav



S5\_file.zsav



[Click here to access/download](#)

**Supporting Information**

S5\_File.zsav.zsav

